

Aus dem Institut für Veterinärpharmakologie und –toxikologie
der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich
(Direktor: Prof. Dr. F. R. Althaus)

Unter der Leitung von Dr. Daniel Demuth und Dr. Cedric Müntener

**Zur Pharmakotherapie des Herz-Kreislaufsystems beim Tier:
Eine klinisch-pharmakologische Evaluation der Wirkstoffe sowie
die Aufarbeitung der Ergebnisse in einem computerunterstützten
Informationssystem**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Vetsuisse- Fakultät
Universität Zürich

vorgelegt von Sabine Menzel
Tierärztin
aus Deutschland

genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. F. R. Althaus, Referent
PD Dr. T. Glaus, Korreferent

Zürich 2006

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	3
1.1	Projekt CliniPharm/CliniTox	3
1.2	Zielsetzung der Dissertation.....	3
2	Material	4
2.1	Hardware	4
2.1.1	Workstation	4
2.1.2	Projektserver CliniPharm	4
2.1.3	Drucker.....	4
2.2	Software	4
3	Methoden.....	5
3.1	Literatursuche.....	5
3.2	Datenverarbeitung	5
3.2.1	Auswahl der Wirkstoffe	5
3.2.2	Strukturierung der Informationen.....	5
3.2.3	Eingabe der Daten	6
3.3	Verknüpfungen innerhalb der Datenbank	8
4	Wirkstoffe.....	9
4.1	Antiarrhythmika	9
4.1.1	Antiarrhythmika Klasse I (Na ⁺ -Kanalblocker).....	9
4.1.2	Antiarrhythmika Klasse IA	11
4.1.3	Antiarrhythmika Klasse IB.....	12
4.1.4	Antiarrhythmika Klasse IC.....	15

4.1.5 Antiarrhythmika Klasse II (β -Blocker)	17
4.1.6 Antiarrhythmika Klasse III (Selektive Repolarisationsverlängerung)	19
4.1.7 Antiarrhythmika Klasse IV (Ca^{2+} -Kanalblocker).....	22
4.2 Positiv inotrope Wirkstoffe	24
4.2.1 Herzglykoside.....	24
4.2.2 Hemmer der Phosphodiesterase	27
4.3 Andere inotrope Wirkstoffe	29
4.4 β -Sympathomimetika	30
4.5 Parasympatholytika	34
4.6 ACE-Hemmer.....	35
4.7 Vasodilatoren.....	36
4.8 α -Blocker	38
5 Diskussion	39
6 Zusammenfassung (summary)	40
7 Literaturverzeichnis.....	41
8 Dankesadressen	57
9 Lebenslauf	58
9.1 Persönliche Daten.....	58
9.2 Schulischer und beruflicher Werdegang	58

1 Einleitung

1.1 Projekt CliniPharm/CliniTox

Das Projekt CliniPharm hat es sich zum Ziel gesetzt, eine Datenbank zu schaffen, die es jedem Tierarzt ermöglichen soll, sich schnell und umfassend ein Bild über chemische Eigenschaften, Wirkungen, Wirkungsweise, Indikationen, Kontraindikationen, Toxikologie und Wechselwirkungen von Pharmaka beim Tier zu verschaffen. Neben dieser Wirkstoffdatenbank bietet das Projekt CliniPharm im Tierarzneimittelkompendium eine Sammlung von Arzneimittelinformationen und im Projekt CliniTox eine Giftpflanzen- und Giftsubstanzenbank mit Informationen über Therapiemöglichkeiten bei Vergiftungen.

1.2 Zielsetzung der Dissertation

Aufgabe dieser Dissertation war es, aus der Literatur Informationen zur Pharmakotherapie des Herz- und Kreislaufsystems zu sammeln, diese Informationen für die Wirkstoffdatenbank aufzubereiten und im System zu erfassen. Ziel war es, einen einfachen und gezielten Zugriff auf einzelne Informationen zu ermöglichen und die Daten für jeden Tierarzt verfügbar zu machen. Diese Erfassung sollte dem bereits bei anderen Wirkstoffgruppen festgelegten Schema von CliniPharm entsprechen.

2 Material

2.1 Hardware

2.1.1 Workstation

Miditower:	Intel Pentium IV, 2,8 GHz, 512 MB RAM, 80 GB HD
Betriebssystem:	Microsoft Windows XP SP2
Netzwerkprotokolle:	IPX, TCP/IP

2.1.2 Projektserver CliniPharm

IBM eServer, xSeries 220:	2 x Intel Pentium III, 1 GHz, 1 GB RAM
Betriebssystem:	Novell Netware 6,5 SP2
Netzwerkprotokolle:	IPX, TCP/IP, Apple Talk

2.1.3 Drucker

Tektronix Phaser 740 Plus
Xerox Docuprint N2125
Xerox Phaser 8200 DP

2.2 Software

Microsoft Office 97 SR1, deutsch
PARADOX 4.5 für DOS
Mozilla 1.6
Microsoft Internet Explorer 6.0

3 Methoden

3.1 Literatursuche

Zur Literaturrecherche wurden die Datenbanken OVID und PubMed herangezogen. Der Schwerpunkt lag dabei auf den Datenbanken EMBASE und Medline. Über die Stichwortsuche nach einem Wirkstoff in Kombination mit den unterschiedlichen Tierarten wurden entsprechende Publikationen ausgewählt. Zudem wurden Informationen aus veterinärmedizinischen und pharmakologischen Fachbüchern und die Literaturreferenzen aus den schon bearbeiteten Texten verwendet.

3.2 Datenverarbeitung

3.2.1 Auswahl der Wirkstoffe

Es wurden nur Wirkstoffe in die Datensuche einbezogen, deren Einsatz bei Herz- und Kreislauferkrankungen in der Veterinärmedizin beschrieben wurde. Bei manchen Wirkstoffen zeigte sich, dass der Einsatz in dieser Indikation oder zumindest beim Tier die Ausnahme darstellt. Da es sich das Projekt CliniPharm aber zum Ziel gesetzt hat, Informationen über möglichst viele Wirkstoffe zur Verfügung zu stellen, wurden alle gesammelten Informationen erfasst.

3.2.2 Strukturierung der Informationen

Die Informationen aus der Literatur wurden geordnet, und widersprüchliche Daten wurden gegenübergestellt. Dabei wurde darauf geachtet, dass zu jeder Information die entsprechende Referenz aus der Literatur abrufbar ist. Eine Wertung ist auch durch die Anzahl der Quellen zu einer Information möglich.

Die Gliederung der Daten eines Wirkstoffes erfolgte in folgenden Rubriken:

1. Chemische Eigenschaften
2. Pharmakologie
3. Pharmakokinetik
4. Indikationen
5. Dosierungen
6. Kontraindikationen
7. Unerwünschte Wirkungen
8. Toxizität
9. Interaktionen

3.2.3 Eingabe der Daten

Die Eingabe der Daten erfolgte zunächst mit der Textverarbeitungssoftware Microsoft Word. Jede Literaturreferenz wurde anhand einer vorher zugeteilten ID-Nummer in der Datenbank erfasst. Die Textformatierung erfolgte über verschiedene systemspezifische Formatierungstags.

Beispiel:	@F	=	Fettschrift
	@£	=	Titel
	@U	=	Untertitel
	@3	=	Einzug um 1,5 cm
	@H	=	Hochstellen
	@@#	=	Fügt Literaturreferenz Nr. # ein

Der Text wurde dann in die entsprechende Rubrik des Wirkstoffes in der Datenbank Paradox übertragen. Anhand der verwendeten Formatierungstags konnten dann die entsprechenden HTML- bzw. Word-Dateien generiert werden. Die Word-Dateien wurden zu Korrekturzwecken verwendet.

Zur Verdeutlichung sind nachfolgend die drei verwendeten Versionen abgebildet:

1. Rohtext in der PARADOX-Datenbank:

```
@fAbsolute Kontraindikationen
@UImmunsystem
-@0Überempfindlichkeit auf @FAdrenalin@N @@5616
-@0Schock anderer Ursache als Anaphylaxie @@5616
@UNarkose
-@0Narkose mit halogenierten Hydrokarbonen oder Cyclopropan
@@5616

@fWirkspiegel
@UTherapeutischer Spiegel:
Allgemein:@51 - 5 µg/ml @@7209
Hund:@51 - 5 µg/ml @@5616
@52 - 5 µg/ml @@5563
@USteady-State-Spiegel
Ein konstanter Plasmaspiegel wird beim Hund bei konstanter
Infusionsrate nach 3 - 4 Stunden erreicht @@0203.
```

2. Print-Version (Word):

Absolute Kontraindikationen

Immunsystem

- Überempfindlichkeit auf **Adrenalin** (Plumb, 1999)
- Schock anderer Ursache als Anaphylaxie (Plumb, 1999)

Narkose

- Narkose mit halogenierten Hydrokarbonen oder Cyclopropan (Plumb, 1999)

Wirkspiegel

Therapeutischer Spiegel:

Allgemein: 1 - 5 µg/ml (Sponer, 1996)
Hund: 1 - 5 µg/ml (Plumb, 1999)
2 - 5 µg/ml (Ungemach, 1994)

Steady-State-Spiegel

Ein konstanter Plasmaspiegel wird beim Hund bei konstanter Infusionsrate nach 3 – 4 Stunden erreicht (Tilley 1997).

3. Webseite (HTML):

Formatierungsbeispiel Paradox

Informationssystem
CliniPharm
CliniTox

Absolute Kontraindikationen

Immunsystem

- Überempfindlichkeit auf **Adrenalin** (Plumb, 1999)
- Schock anderer Ursache als Anaphylaxie (Plumb, 1999)

Narkose

- Narkose mit halogenierten Kohlenwasserstoffen oder Cyclopropan (Plumb, 1999)

Wirkspiegel

Therapeutischer Spiegel:

Allgemein: 1 - 5 µg/ml (Sponer, 1996)
Hund: 1 - 5 µg/ml (Plumb, 1999)
2 - 5 µg/ml (Ungemach, 1994)

Steady-State-Spiegel

Ein konstanter Plasmaspiegel wird beim Hund bei konstanter Infusionsrate nach 3 - 4 Stunden erreicht (Tilley 1997).

©2005 - Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Winterthurerstrasse 260, 8057 Zürich, Schweiz
Es kann keinerlei Haftung für Ansprüche übernommen werden, die aus dieser Webseite erwachsen könnten.

3.3 Verknüpfungen innerhalb der Datenbank

Verknüpfungen (Relationen, Links) innerhalb der Datenbank ermöglichen die Suche nach einzelnen oder mehreren Parametern, so dass eine zielorientierte Suche möglich ist. Als Parameter stehen Inhaltsstoffe / Substanzklasse, therapeutische Gruppe, Spezies, Alter, Geschlecht, galenische Form und Applikationsart zur Verfügung.

4 Wirkstoffe

Herzerkrankungen haben beim Tier wegen der in erster Linie bei Hund und Katze zunehmenden Lebenserwartung laufend an Bedeutung gewonnen. Entsprechend rückt auch die Pharmakotherapie dieser Erkrankungen in den Blickpunkt. Dabei handelt es sich einerseits um Wirkstoffe, die in die elektrischen Vorgänge am Herzen eingreifen - Antiarrhythmika - andererseits um Wirkstoffe, welche die Kontraktionskraft beeinflussen - positiv inotrope Wirkstoffe - oder die Anforderungen an das Herz verringern, d.h. die Vor- oder Nachlast senken - ACE-Hemmer und Vasodilatoren. Andere Medikamente wirken indirekt durch eine Beeinflussung des Herzens und/oder der Gefäße über das vegetative Nervensystem - Anticholinergika, α -Blocker, β -Sympathomimetika und β -Blocker.

4.1 Antiarrhythmika

Antiarrhythmisch wirksame Substanzen greifen in die elektromechanischen Vorgänge am Herzen ein. Störungen der Erregungsbildung und/oder der Erregungsweiterleitung können die Leistung des Herzens in erheblichem Maße beeinträchtigen und die Versorgung aller Organe stören. Neben der Behandlung der primären Ursache, falls bekannt und möglich, bedürfen diese Störungen oft einer antiarrhythmischen Therapie. Zur medikamentösen Therapie stehen diverse antiarrhythmisch wirksame Stoffe zur Verfügung. Diese Antiarrhythmika werden nach ihrer Wirkungsweise in vier Klassen eingeteilt (Vaughan Williams, 19970; Vaughan Williams, 1992; Weirich and Wenzel, 2000; Harrison, 1985).

4.1.1 Antiarrhythmika Klasse I (Na^+ -Kanalblocker)

Antiarrhythmika der Klasse I blockieren die Na^+ -Kanäle (Sponer, 1996; Tilley, 1997; Ungemach, 1994) an erregbaren Membranen, hemmen den schnellen Na^+ -Einstrom während der Depolarisationsphase (Sponer, 1996; Ungemach, 1994) und führen so zur Verlängerung derselben (Sponer, 1996). Die Einteilung in die Klassen IA, IB und IC erfolgt nach Harrison aufgrund ihres Einflusses auf die gesamte Dauer des Aktionspotentials, aufgrund der unterschiedlichen Dissoziationsgeschwindigkeit der Wirkstoffe von den Na^+ -Kanälen und ihrer verlangsamenden Wirkung auf die Reizleitung (Harrison, 1985). Die Erholungszeit der Na^+ -Kanäle beträgt

physiologischerweise 20 ms und wird durch Antiarrhythmika der Klasse IA auf bis zu 1500 ms, durch Antiarrhythmika der Klasse IB auf bis zu 300 ms und durch Antiarrhythmika der Klasse IC auf über 1500 ms verlängert. Wirkstoffe der Klasse IC binden lang an den Na^+ -Kanälen (Forth et al., 1996), die der Klasse IB kurz (Milne et al., 1984) und jene der Klasse IA mittellang (Forth et al., 1996).

Auch in Bezug auf die Selektivität ihrer Wirkungen unterscheiden sich die "Na⁺-Antagonisten": Die Wirkstoffe der Klasse IA bewirken eine nicht selektive Blockade aller Ionenkanäle. Die Wirkstoffe der Klasse IB blockieren die schnellen Na^+ -Kanäle und erhöhen die K^+ -Permeabilität. Die Wirkstoffe der Klasse IC blockieren selektiv die Na^+ -Kanäle, wodurch die Erregungsausbreitung sowohl im Vorhof als auch im Ventrikel verzögert wird (Ungemach, 2003).

Die Antiarrhythmika der Klasse IA (Adams, 1995b; Forth et al., 1996; Plumb, 1999; Tilley, 1997), der Klasse IB (Forth et al., 1996; Hashimoto et al., 1976) und der Klasse IC (Forth et al., 1996; Hashimoto et al., 1976; Ilyas, 1981) besitzen negativ inotrope Wirkungen, da wegen der Verminderung der intrazellulären Na^+ -Konzentration der Na^+ - Ca^{2+} -Austausch verstärkt wird und somit die intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration abnimmt (Forth et al., 1996).

Die Antiarrhythmika der Klasse I besitzen auch ein beträchtliches proarrhythmisches Potential, da durch Leitungsverzögerung die Refraktärstrecken verkürzt und so die Gefahr kreisender Erregungen erhöht werden (Forth et al., 1996). Die Folge sind irreversible Kammertachykardien mit Gefahr von Kammerflimmern (Forth et al., 1996). Durch die Leitungsverzögerung wird die absolute Refraktärzeit verlängert, und es besteht die Gefahr früher Nachpotentiale (Forth et al., 1996). Bei langer QT-Dauer können „Torsade des pointes“-Arrhythmien auftreten (Forth et al., 1996).

Die Antiarrhythmika der Klasse I besitzen auch vasodilatierende Wirkungen (Forth et al., 1996).

Am EKG treten als typische Veränderungen durch die Wirkung der Antiarrhythmika der Klasse I eine Verbreiterung des QRS-Komplexes (Forth et al., 1996; Ungemach, 1994), eine PR-Verlängerung (Ungemach, 1994), sowie eine QT-Verlängerung

(Rakhit et al., 1984; Ungemach, 1994) auf. Das Aktionspotential wird verlängert (Adams, 1995b; Sponer, 1996; Strickland, 1998; Takanaka and Singh, 1990) und die Amplitude reduziert (Takanaka and Singh, 1990).

Die Antiarrhythmika der Klasse IB verzögern im Vergleich zu den anderen Wirkstoffen der Klasse I die Erregungsleitung am wenigsten und besitzen bei niedriger Herzfrequenz die geringsten proarrhythmischen und negativ inotropen Wirkungen (Forth et al., 1996). Sie besitzen deswegen die geringsten toxischen Nebenwirkungen (Schütz, 1996). Die Antiarrhythmika der Klasse IC werden dagegen wegen der hohen Mortalität (Vaughan Williams, 1992) und der geringeren Erfahrungen in der Veterinärmedizin nur selten eingesetzt.

4.1.2 Antiarrhythmika Klasse IA

Zu den Antiarrhythmika der Klasse IA gehören Chinidin (Harrison, 1985; Vaughan Williams, 1992), Procainamid (Harrison, 1985; Vaughan Williams, 1992) und Disopyramid (Milne et al., 1984). Antiarrhythmika der Klasse IA bewirken eine nichtselektive Blockade aller Ionenkanäle (Ungemach, 1994). Insbesondere verringern sie den Na^+ -Einstrom (Forth et al., 1996; Ungemach, 1994), den K^+ -Ausstrom (Ungemach, 1994) und den Ca^{2+} -Einstrom während der Depolarisationsphase (Forth et al., 1996; Ungemach, 1994). Dadurch werden, neben einer Verlangsamung der schnellen Depolarisation, auch die Repolarisation (Harrison, 1985) durch Hemmung des K^+ -Ausstroms (Forth et al., 1996; Vaughan Williams, 1984) und die diastolische Depolarisation abgeflacht (Sponer, 1996). Dies hat eine Verlängerung des Aktionspotentials und der Refraktärzeit zur Folge (Forth et al., 1996; Sponer, 1996).

Antiarrhythmika der Klasse IA besitzen eine anticholinerge Wirkung (Pearle et al., 1983). Durch die Vagusantagonisierung wird die Refraktärzeit am Vorhofmyokard, in dem sich viele Muskarinrezeptoren befinden, verlängert. Diese anticholinergen Wirkungen kompensieren die direkten Effekte auf den AV-Knoten bei gesunden Hunden und kehren sie sogar um, so dass die Überleitung im AV-Knoten beschleunigt wird (Adams, 1995b; Tilley, 1997). Dadurch besteht bei Vorhofflimmern die Gefahr, dass vermehrt Erregungen auf das Kammermyokard

übergeleitet werden. Dies wird auch als paradoxe Chinidinwirkung bezeichnet (Schütz, 1996).

Antiarrhythmika der Klasse IA sind bei supraventrikulären Tachyarrhythmien, Vorhofflattern und -flimmern, ventrikulären Tachyarrhythmien und Extrasystolen indiziert (Sponer, 2002).

Procainamid beeinflusst die Herzaktion ähnlich wie **Chinidin** (Milne et al., 1984). Die anticholinergen und auch die α -adrenolytischen Wirkungen von Procainamid sind jedoch geringer als die von Chinidin (Sponer, 1996). Procainamid ist bei der Behandlung ventrikulärer Arrhythmien wirksamer als bei atrialen Rhythmusstörungen (Adams, 1995b). **Disopyramid** besitzt fast die gleichen elektrophysiologischen Eigenschaften wie Chinidin. Die Erfahrungen mit diesem Wirkstoff sind in der Tiermedizin begrenzt. Er scheint sich jedoch besonders zur Behandlung ventrikulärer Tachyarrhythmien zu eignen (Tilley, 1997).

4.1.3 Antiarrhythmika Klasse IB

Zu den Antiarrhythmika der Klasse IB gehören Lidocain (Harrison, 1985; Vaughan Williams, 1992), Phenytoin (Adams, 1995b), Mexiletin, Tocainid (Harrison, 1985; Vaughan Williams, 1992) und Aprindin (Milne et al., 1984).

Antiarrhythmika der Klasse IB verkürzen das Aktionspotential (Harrison, 1985;; Sponer, 2002; Ungemach, 1994) durch Hemmung der Na^+ -Kanäle und durch eine Erhöhung der K^+ -Leitfähigkeit (Sponer, 2002). Sie binden nach der Depolarisation sehr schnell an den Na^+ -Kanal, so dass am Ende eines Aktionspotentials ein beträchtlicher Anteil der Kanäle blockiert ist. Am Beginn der Diastole sind somit nur wenige Na^+ -Kanäle frei, die auf eine vorzeitige Erregung reagieren könnten, so dass sich die effektive Refraktärzeit verlängert. Nach der Repolarisation dissoziieren die Wirkstoffe sehr schnell, so dass am Ende einer normalen Diastole die meisten Kanäle frei sind (Milne et al., 1984). In erster Linie werden nur pathologisch hohe Frequenzen und Extraerregungen, nicht jedoch der reguläre Erregungsablauf beeinflusst (Forth et al., 1996; Ungemach, 1994). In ischämischem oder hypoxischem Gewebe wird die Erregungsleitungsgeschwindigkeit deutlich gesenkt,

während diese in physiologischem Gewebe nur geringfügig beeinflusst wird (Tilley, 1997).

Antiarrhythmika der Klasse IB sind bei ventrikulären Extrasystolen, Kammerflattern und -flimmern indiziert, besonders wenn diese infolge Myokardinfarkt oder Digitalisüberdosierung auftreten (Sponer, 2002).

Lidocain besitzt minimale Wirkung auf die normale Automatie und Überleitung im Sinus- und AV-Knoten und im atrialen Myokard (Strickland, 1998). Dagegen hemmt es die physiologische und die unphysiologische Automatie in den Purkinjefasern (Strickland, 1998; Tilley, 1997) und eine durch Hypoxie, Katecholamine, Digitalis oder andere pharmakologisch wirksame Substanzen erhöhte Automatie im Kammermyokard. Der Entstehung von Kammerflimmern beugt Lidocain somit durch Hemmung der myokardialen Erregungen vor.

In ischämischen oder hypoxischen Geweben wird die Erregungsleitungsgeschwindigkeit deutlich gesenkt, während diese in physiologischem Gewebe nur geringfügig beeinflusst wird (Tilley, 1997). Zusätzlich wird die Wiederherstellung der Erregbarkeit der Na^+ -Kanäle nach der Repolarisation verzögert. Diese Wirkungen sind jedoch von den extrazellulären K^+ -Konzentrationen abhängig. Hypokaliämie (unter 2,7 mEq/l) vermindert die Wirkung der Antiarrhythmika der Klasse IB (Strickland, 1998).

Lidocain wird wegen des ausgeprägten First-Pass-Effektes und der kurzen Halbwertszeit in erster Linie zur Notfalltherapie als Infusion oder Bolus bei Rhythmusstörungen nach einer Myokardischämie eingesetzt (Sponer, 2002). Mittel der Wahl ist es bei ventrikulären Extrasystolen (Tilley, 1997) und Kammertachykardie (Tilley, 1997). Eine weitere Indikation ist Kammerflimmern (Tilley, 1997). Bei Katzen ist Lidocain jedoch wegen der hohen Empfindlichkeit mit Vorsicht einzusetzen (Sponer, 2002).

Phenytoin besitzt in erster Linie antikonvulsive Wirkungen (Adams, 1995b; Milne et al., 1984). Es fördert den Na^+ -Ausstrom aus den Neuronen und hemmt dadurch die Ausbreitung von anfallartiger Aktivität in der motorischen Rinde (Milne et al., 1984). Es wird als Antiepileptikum eingesetzt (Tilley, 1997; Ungemach, 1994). In

zweiter Linie besitzt es aber auch Eigenschaften der Antiarrhythmika der Klasse IB (Adams, 1995b). In therapeutischen Dosierungen besitzt Phenytoin die gleichen elektrophysiologischen Wirkungen wie Lidocain. Zusätzlich ist es in der Lage, langsame Aktionspotentiale, die als Folge einer Ischämie oder einer Digitalisapplikation entstehen können, zu unterdrücken. Diese langsamen Aktionspotentiale können bei der Entstehung und Unterhaltung von ventrikulären Arrhythmien von ursächlicher Bedeutung sein (Tilley, 1997).

Mexiletin ist sowohl in seinen antiarrhythmischen (Milne et al., 1984; Tilley, 1997) als auch in seinen toxischen Wirkungen dem Lidocain sehr ähnlich (Tilley, 1997). So besteht das Haupteinsatzgebiet auch in der Dauertherapie von Arrhythmien, die auf eine parenterale Therapie mit Lidocain reagieren (Tilley, 1997).

Tocainid besitzt als synthetisches Analog zu Lidocain die gleichen elektrophysiologischen, hämodynamischen und toxischen Wirkungen wie dieses (Tilley, 1997).

Aprindin wird als Lokalanästhetikum und als Antiarrhythmikum eingesetzt (Tilley, 1997). Es besitzt elektrophysiologische Eigenschaften vergleichbar mit Lidocain, jedoch mit einem breiteren Spektrum (Adams, 1995b). Aprindin besitzt bei Hunden eine hohe Wirksamkeit bei therapieresistenten ventrikulären Arrhythmien. Arrhythmien, die nicht auf Lidocain, Procainamid oder Propranolol reagieren, sind häufig mit Aprindin therapierbar (Tilley, 1997).

4.1.4 Antiarrhythmika Klasse IC

Zu den Antiarrhythmika der Klasse IC gehören Propafenon (Dukes and Vaughan Williams, 1984; Sponer, 1996; Stark et al., 1996; Ungemach, 1994), Ajmalin (Forth et al., 1996; Stark et al., 1996), Prajmalin (Forth et al., 1996) und Flecainid (Milne et al., 1984; Ungemach, 1994).

Antiarrhythmika der Klasse IC bewirken eine selektive Hemmung des schnellen Na^+ -Einwärtsstroms und verlängern die Erholungszeit des Na^+ -Kanals. Da im Gegensatz zu den Antiarrhythmika der Klassen IA und IB weder die Ca^{2+} - noch die K^+ -Leitfähigkeit beeinflusst wird, wird die Refraktärzeit nicht verlängert (Adams, 1995b), und die Dauer des Aktionspotentials ändert sich nicht. Im EKG zeigt sich eine Verlängerung des QRS-Komplexes (Sponer, 2002).

Antiarrhythmika der Klasse IC besitzen keine vagolytischen Wirkungen (Ungemach, 1994).

Die Antiarrhythmika der Klasse IC besitzen von den Antiarrhythmika der Klasse I die ausgeprägtesten proarrhythmischen Eigenschaften, da die Leitungsgeschwindigkeit stark verkürzt wird, ohne dass dabei die absolute Refraktärzeit verlängert und somit die Gefahr kreisender Erregungen erhöht wird. Die Folge sind irreversible Kammertachykardien mit der Gefahr von Kammerflimmern (Schütz, 1996). Die Zykluslänge von anhaltenden ventrikulären Tachykardien wird verlängert, die kardiale Stabilität nimmt ab. Die Überleitung wird ungleichmäßig. Dies kann zur Entstehung eines unidirektionalen Blocks und zur Entstehung von Arrhythmien führen (Todt et al., 1993).

Antiarrhythmika der Klasse IC sind bei supraventrikulären und ventrikulären Tachyarrhythmien sowie Extrasystolen indiziert (Sponer, 2002).

Propafenon besitzt zusätzlich zu den Eigenschaften der Antiarrhythmika der Klasse IC auch Eigenschaften der Klasse II, der β -Adrenolytika (Dukes and Vaughan Williams, 1984; Sponer, 1996; Ungemach, 1994) und der Klasse IV, der

Ca^{2+} -Antagonisten (Dukes and Vaughan Williams, 1984; Ungemach, 1994). Die klinische Relevanz dieser Eigenschaften ist jedoch nicht gesichert.

Propafenon verzögert sowohl die Erregungsausbreitung im Vorhof (Stark et al., 1996; Natale et al., 1992) als auch die Überleitung im Ventrikel (Stark et al., 1996), im AV-Knoten (Ungemach, 1994; Natale et al., 1992) und im Hiss'schen Bündel (Stark et al., 1996; Natale et al., 1992). Die Verlängerung der atrioventrikulären Überleitungszeit ist frequenzabhängig (Stark et al., 1996). Propafenon senkt die Herzfrequenz und den arteriellen Blutdruck (Von Philipsborn et al., 1984) und verlängert im EKG den QRS-Komplex und das QT-Intervall (Natale et al., 1992). Außerdem ist eine Verlängerung der PQ-Strecke zu beobachten (Sponer, 1996).

In der Tiermedizin sind die Erfahrungen mit **Ajmalin** und **Prajmalin** gering. Ajmalin wird in der Humanmedizin als Antihypertensivum und Tranquilizer eingesetzt (Windholz et al., 1983). Es verlangsamt die intraventrikuläre Weiterleitung und außerdem die Weiterleitung über akzessorische Bündel (Ilyas, 1981; Satoh et al., 1981; Ungemach, 1994). Ajmalin besitzt keine Wirkung auf die ventrikuläre Automatie, führt aber zu einer herabgesetzten Arrhythmiebereitschaft bei Ischämien (Ilyas, 1981).

Die negativ inotrope Wirkung ist bei Ajmalin gering ausgeprägt (Ungemach, 1994), und es besitzt eine sympatholytische Wirkung (Ilyas, 1981).

Flecainid dissoziiert sehr langsam vom Rezeptor. Die Na^+ -Kanäle sind permanent blockiert. Es führt damit zu einer starken Hemmung der Automatie (physiologischer und unphysiologischer) und der Überleitungsgeschwindigkeit ohne Verlängerung des Aktionspotentials (Strickland, 1998). Flecainid gehört zu den wirksamsten Antiarrhythmika, aber auch zu den gefährlichsten proarrhythmischen Substanzen (Forth et al., 1996).

4.1.5 Antiarrhythmika Klasse II (β -Blocker)

Zu den β -Blockern gehören u. a. Atenolol (Milne et al., 1984; Rush, 1998; Sakai and Abiko, 1985; Vaughan Williams, 1985), Esmolol (Forth et al., 1996; Milne et al., 1984; Sponer, 1996; Tuman et al., 1990), Propranolol (Sponer, 2002; Tilley, 1997; Windholz et al., 1983) und Carazolol (Sponer, 1996; Sponer, 2002).

Antiarrhythmika der Klasse II wirken durch Blockade der β -Rezeptoren. Ursächlich für die Entstehung supraventrikulärer Tachyarrhythmien ist oft ein erhöhter Sympathikustonus, der zu einer Anhebung des maximalen diastolischen Potentials, einer beschleunigten diastolischen Depolarisation und einem erniedrigten Schwellenwert für die Öffnung des Ca^{2+} -Kanals führt. Die Grundlage dieser Wirkungen bildet ein erhöhter Ca^{2+} -Einstrom. Entsprechend wirkt sich ein erhöhter Sympathikustonus in erster Linie im Sinus- und AV-Knoten aus, wo das Aktionspotential vor allem durch die Ca^{2+} -Leitfähigkeit bestimmt wird (Sponer, 1996).

Die antiarrhythmische Wirkung der β -Blocker beruht somit auf der Hemmung der Wirkung endogener Katecholamine. Durch Abflachung der diastolischen Depolarisation wirken sie Automatien entgegen und unterdrücken “slow-response“-Potentiale, die durch Katecholamine ausgelöst werden. Die “slow-response“-Potentiale sind frühe Nachpotentiale (Ca^{2+} -Aktionspotentiale), welche bei niedriger Frequenz und stark verzögerter Repolarisation in einem Spannungsbereich auftreten, in dem die Na^+ -Kanäle noch inaktiviert sind. Sie können durch hohe Konzentrationen von Katecholaminen ausgelöst werden, da diese die Ca^{2+} -Kanäle aktivieren (Forth et al., 1996).

β -Blocker führen zu einer Abnahme der Sinusfrequenz (Forth et al., 1996; Sponer, 1996; Ungemach, 1994) sowie einer verlangsamten Überleitung über den AV-Knoten und damit zu einer verstärkten Siebwirkung (Forth et al., 1996; Ungemach, 1994). Beim Einsatz von β -Blockern bei Vorhof-Arrhythmien werden diese selbst in der Regel nicht verhindert. Durch die Erhöhung der AV-Siebwirkung wird aber die Kammerfrequenz herabgesetzt (Forth et al., 1996). Besonders in Stresssituationen werden Sinustachykardien verhindert (Ungemach, 1994), da in

diesem Fall ein erhöhter Sympathikustonus ursächlich für die Entstehung supraventrikulärer Tachyarrhythmien ist (Sponer, 1996). Auch die ektopische Reizbildung in den Ventrikeln wird erschwert (Ungemach, 1994).

Das Herzminutenvolumen nimmt ab (Tilley, 1997; Plumb, 1999), der myokardiale Sauerstoffverbrauch sinkt (Plumb, 1999; Rush, 1998) und der arterielle (Tilley, 1997) Blutdruck fällt (Plumb, 1999) bei steigendem peripherem Widerstand ab (Tilley, 1997). Durch die Senkung der Herzfrequenz wird der Energieverbrauch des Myokards reduziert und die diastolische Füllung verbessert (Tilley and Weitz, 1977).

β -Blocker besitzen auch eine lokalanästhetische chinidinartige Wirkung (Ungemach, 1994).

Antiarrhythmika der Klasse II sind bei supraventrikulären Tachyarrhythmien, Vorhofflattern und -flimmern indiziert (Sponer, 2002). β -Blocker wirken negativ inotrop. Deswegen dürfen sie bei dekompensierter Herzinsuffizienz nicht eingesetzt werden (Sponer, 2002).

Propranolol wirkt als nichtselektiver β -Blocker (Tilley, 1997), d.h. es blockiert β_1 - und β_2 -Rezeptoren (Sponer, 1996; Plumb, 1999; Rush, 1998; Bowden and Marchione, 1989; Tilley, 1997) im Myokard, in den Bronchien und in der glatten Muskulatur der Gefäße (Plumb, 1999). Die β_1 - und β_2 -blockierende Wirkung ist dosisabhängig. Propranolol bindet an die hydrophilen Rezeptoren auf der Oberfläche der Zellmembran und, nach dem Eindringen durch die Lipiddoppelschicht, auch an lipophile Rezeptoren im Zellinneren (Takahashi et al., 1993).

Auch **Carazolol** ist ein sogenannter nicht-kardioselektiver β -Rezeptorblocker. Die Nebenwirkung der Bronchokonstriktion ist in der Veterinärmedizin jedoch von untergeordneter Bedeutung (Sponer, 1996; Sponer, 2002). Die Erfahrungen bei der Indikation von Arrhythmien, sowohl in der Human- als auch in der Tiermedizin, beziehen sich in erster Linie auf Carazolol und Propranolol.

Atenolol (Milne et al., 1984; Rush, 1998; Sakai and Abiko, 1985; Vaughan Williams, 1985), **Metoprolol** (Milne et al., 1984; Vaughan Williams, 1985; Windholz et al., 1983) und **Esmolol** sind relativ spezifische β_1 -Blocker. In höheren Dosen kann es bei Atenolol und Esmolol jedoch auch zu einer Blockade der β_2 -Rezeptoren kommen (Milne et al., 1984). Die β_1 -Affinität von Metoprolol ist um das 6 - 7fache größer als die von Atenolol, während die β_2 -Affinität vergleichbar ist (Abrahamsson et al., 1988).

Indikationen für β -Blocker bestehen bei systemischer Hypertension (Henik, 1997; Fox et al., 1999b; Plumb, 1999), Tachyarrhythmien und hypertropher Kardiomyopathie (Fox et al., 1999b; Kraft, 1999). Carazolol wird eingesetzt, um den plötzlichen Herztod von Schweinen und Windhunden bei Belastungen zu verhindern (Sponer, 2002).

4.1.6 Antiarrhythmika Klasse III (Selektive Repolarisationsverlängerung)

Zu den Antiarrhythmika der Klasse III gehören Amiodaron (Adams, 1995b; Forth et al., 1996; Milne et al., 1984; Sponer, 1996), Sotalol (Sponer, 1996; Sponer, 2002; Taggart et al., 1984), Ambasilid (Wang et al., 1994) und Bretylium (Adams, 1995b; Strickland, 1998).

Antiarrhythmika der Klasse III verzögern den repolarisierenden K^+ -Ausstrom (Adams, 1995b; Forth et al., 1996; Sponer, 2002) und verlängern das Aktionspotential (Schütz, 1996), die Repolarisationsphase (Sponer, 2002) und damit die absolute Refraktärzeit (Schütz, 1996) insbesondere in den Purkinjefasern (Sponer, 1996). Die Leitungsgeschwindigkeit wird kaum beeinflusst. So können Antiarrhythmika der Klasse III über eine deutliche Verlängerung der Refraktärstrecke kreisende Erregungen zum Erliegen bringen und bergen nicht das Risiko, selbst kreisende Erregungen auszulösen (Schütz, 1996). Da durch die Verlängerung des Aktionspotentials bei unveränderter Frequenz die Zeitspanne verkürzt wird, in der eine Myokardzelle erregbar ist, wird die Wahrscheinlichkeit, dass eine abnorme Erregung auf eine erregbare Zelle trifft, verringert und somit die

Gefahr einer heterotopen Automatie reduziert. Antiarrhythmika der Klasse III wirken schwach bei hohen, stark hingegen bei niedrigen Frequenzen ("reverse use-dependence") (Schütz, 1996; Strickland, 1998), möglicherweise mit Ausnahme von Amiodaron (Strickland, 1998).

Die Kombination aus Verlängerung des Aktionspotentials und der Refraktärzeit sowie der Bradykardie ist potentiell arrhythmogen (Strickland, 1998) und kann zu „Torsade des pointes“-Arrhythmien führen (Forth et al., 1996; Strickland, 1998). Insgesamt ist die Gefahr proarrhythmischer Reaktionen jedoch geringer als bei Antiarrhythmika der Klasse I (Forth et al., 1996).

Antiarrhythmika der Klasse III besitzen keine negativ inotrope Wirkung. Durch die Verlängerung des Aktionspotentials wird der Ca^{2+} -Einstrom in die Zelle verstärkt (Forth et al., 1996).

Antiarrhythmika der Klasse III sind bei ventrikulären Tachyarrhythmien, Extrasystolen, Kammerflattern und -flimmern indiziert (Sponer, 2002). Zusammen mit Sotalol und Bretylium scheint Amiodaron in die Gruppe von Antiarrhythmika zu gehören, die als einzige in der Lage sind, die Mortalität infolge von Arrhythmien zu senken (Strickland, 1998).

Amiodaron blockiert nicht-kompetitiv auch α - (Milne et al., 1984) und β -Rezeptoren (Milne et al., 1984; Strickland, 1998) durch Interferenz mit der intrazellulären Antwort auf eine Stimulation der Adrenozeptoren (Vaughan Williams, 1992). Es besitzt weiterhin Eigenschaften aller vier Klassen der Antiarrhythmika (Forth et al., 1996).

Die Hauptwirkungen von Amiodaron bestehen in der Verlängerung der Dauer des Aktionspotentials der myokardialen Zellen und der Refraktärzeit (Plumb, 1999). Das QT-Intervall (Schütz, 1996; Stark et al., 1995) und der QRS-Komplex werden verlängert, die Sinusfrequenz wird reduziert (Stark et al., 1995). Die AV-Überleitungszeit wird verlängert (Stark et al., 1995; Strickland, 1998; Tilley, 1997), ebenso wie die Überleitung in akzessorischen Leitungsbahnen.

Die Eigenschaften der anderen Klassen zeigen sich in Wirkungen auf die Repolarisation durch einen Antagonismus an β_1 -, β_2 - und α_1 -Adrenorezeptoren und durch Wirkung an Na^+ -, Ca^{2+} - und K^+ -Kanälen. Amiodaron führt zu einer Hemmung des Sinusknotens, einer verringerten abnormen Automatie und einer Abnahme von Kontraktilität, Herzminutenvolumen und arteriellem Blutdruck (Strickland, 1998).

Amiodaron wirkt auch als koronarer (Windholz et al., 1983; Strickland, 1998) und peripherer Vasodilatator (Strickland, 1998). Es besitzt eine strukturelle Ähnlichkeit mit Thyroxin und kann eine Hypo- oder Hyperthyreose auslösen (Forth et al., 1996).

Das rechtsdrehende Isomer des **Sotalols** besitzt antiarrhythmische Eigenschaften der Klasse III, während das linksdrehende Isomer ein β -Blocker ist. Sowohl d- als auch l-Sotalol sind gleichermaßen wirksam in Bezug auf die Erhöhung der Schwelle zur Auslösung von Kammerflimmern (Patterson and Lucchesi, 1984). Im EKG zeigt sich eine verlängerte QT-Zeit (Schütz, 1996). Die Breite des QRS-Komplexes bleibt unverändert (Wijffels et al., 1999). Die ektopische Reizbildung in den Ventrikeln wird verhindert (Ungemach, 1994). Sotalol besitzt auch bronchokonstriktorische Wirkungen (Ungemach, 1994).

Ambasilid blockiert die schnelle und die langsame K^+ -Leitfähigkeit. Es verlängert die effektive Refraktärzeit im Vorhof. Die Überleitungszeit bleibt unverändert (Wang et al., 1994). Die Erfahrungen mit Ambasilid in der Tiermedizin sind gering. Es liegen nur wenige Daten aus experimentellen Untersuchungen vor.

Bretylium ist ein blutdrucksenkendes Medikament (Tilley, 1997), wird in dieser Indikation jedoch heutzutage nicht mehr eingesetzt (Adams, 1995b). Gleichzeitig ist es jedoch auch ein Antiarrhythmikum der Klasse III (Adams, 1995b; Strickland, 1998).

4.1.7 Antiarrhythmika Klasse IV (Ca^{2+} -Kanalblocker)

Zu den Antiarrhythmika der Klasse IV gehören Amlodipin (Fox et al., 1999b), Diltiazem (Forth et al., 1996; Milne et al., 1984; Sponer, 2002), Nifedipin (Ungemach, 1994; Windholz et al., 1983) und Verapamil (Forth et al., 1996; Sponer, 2002).

Ca^{2+} -Kanalblocker hemmen den potentialgesteuerten Ca^{2+} -Einwärtsstrom und verlängern damit die diastolische Depolarisation besonders im Sinus- und AV-Knoten. Sie wirken negativ inotrop und können zu einem AV-Block führen. Des Weiteren entfalten sie ihre Wirkungen auch an den glatten Muskelzellen der Gefäße und führen zu einer Vasodilatation.

Ca^{2+} -Kanalblocker sind bei supraventrikulären Tachyarrhythmien, Kammerflattern und -flimmern indiziert (Sponer, 2002).

Bei **Verapamil** dominieren die kardialen Wirkungen (Sponer, 2002). Es besitzt negativ chronotrope (Marmo, 1986; Ungemach, 1994), negativ inotrope (Adams, 1995b; Eigenmann and Gerold, 1987; Jolly et al., 1991; Milne et al., 1984; Schwartz et al., 1986; Sponer, 1996; Tilley, 1997; Tuman et al., 1990), antiarrhythmische, antihypertensive (Marmo, 1986) und spasmolytische Wirkungen (Ungemach, 1994).

Im EKG führt Verapamil zu einer deutlichen Verlängerung des PQ- und des PR-Intervalls (Arnold et al., 1985; Jolly et al., 1991; Schwartz et al., 1986). Die Frequenz des Sinusknotens, der QRS-Komplex und das QT-Intervall bleiben bei Patienten mit Sinusrhythmus größtenteils unverändert (Tilley, 1997).

Bei den Dihydropyridinen **Nifedipin** (Milne et al., 1984; Sponer, 1996; Sponer, 2002) und **Amlodipin** stehen im Gegensatz zu Verapamil die Wirkungen auf die Blutgefäße eindeutig im Vordergrund (Sponer, 1996), so dass eine Dilatation der peripheren Arteriolen und somit der Senkung der Nachlast die Hauptwirkung darstellt (Milne et al., 1984). Durch die Vasodilatation kommt es zu einer reflektorischen Sympathikuserregung, wodurch die Ca^{2+} -antagonistische Wirkung im

Erregungsbildungs- und Reizleitungssystem des Herzens überspielt wird und damit therapeutisch nicht mehr nutzbar ist (Sponer, 1996).

Diltiazem nimmt eine Mittelstellung unter den Ca^{2+} -Kanalblockern ein (Sponer, 2002; Ungemach, 1994). Es besitzt in gleichem Maße Wirkungen auf Herz und Gefäße (Ungemach, 1994). Die Vasodilatation ist dabei nur eine Wirkung des d-cis-Isomers (Windholz et al., 1983). Eine Indikation für Diltiazem besteht bei hypertropher Kardiomyopathie (Plumb, 1999; Marks, 1993; Kraft, 1999; Marks and Abbott, 1998; Adams, 1995b; Boothe, 1990; Bright and Golden, 1991; Rush, 1998; Strickland, 1998).

4.2 Positiv inotrope Wirkstoffe

Eine Herzinsuffizienz ist charakterisiert durch ein Missverhältnis zwischen geleisteter Herzarbeit und der erforderlichen Perfusion der Organe. Positiv inotrope Wirkstoffe werden eingesetzt, um die myokardiale Kontraktilität zu steigern (Sponer, 2002).

4.2.1 Herzglykoside

Die bekanntesten positiv inotropen Wirkstoffe sind die herzwirksamen Glykoside: Digoxin, Digitoxin, K-Strophanthin und G-Strophanthin (Oubain) (Sponer, 2002).

Herzglykoside besitzen positiv inotrope (Darke, 1989; Hamlin et al., 1971; Milne et al., 1984; Parker and Adams, 1977; Strickland, 1998; Tilley and Weitz, 1977), negativ chronotrope (Hamlin et al., 1971; Milne et al., 1984; Stanley et al., 1980; Tilley and Weitz, 1977) und negativ dromodrope Wirkungen (Atkins et al., 1990; Milne et al., 1984).

Digitalisglykoside binden an die extrazelluläre α -Untereinheit der Na^+/K^+ -ATPase (Forth et al., 1996; Kelly and Smith, 1996; Ungemach, 1994) und inhibieren so den Na^+/K^+ -Austausch. Der dadurch verminderte Auswärtsstrom von Na^+ -Ionen und der verminderte Einwärtsstrom von K^+ -Ionen führt intrazellulär zu erhöhten Na^+ -Ionen-Konzentrationen und verringerten K^+ -Ionen-Konzentrationen (Adams, 1995b; Forth et al., 1996; Kelly and Smith, 1996; Sponer, 1996; Ungemach, 1994). Die Herzfrequenz beeinflusst dabei die Wirkung von Digoxin auf die Aktivität der Na^+/K^+ -ATPase. Eine erhöhte Herzfrequenz führt zu einer erhöhten Wirkung und Gefahr der Intoxikation (Marsh et al., 1981).

Über einen $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauschmechanismus wird die Ca^{2+} -Ionen-Konzentration intrazellulär erhöht (Adams, 1995b; Ungemach, 1994). Die treibende Kraft hierfür ist der elektrochemische Na^+ -Ionen-Gradient (Forth et al., 1996). Diese geringe Erhöhung der Ca^{2+} -Ionen-Konzentration hat eine Triggerfunktion und bewirkt, dass bei einer Depolarisation der Zelle vermehrt Ca^{2+} -Ionen aus den intrazellulären Speichern freigesetzt werden (Kelly and Smith, 1996; Sponer, 1996).

Die Folge der positiv inotropen, negativ chronotropen und negativ dromotropen Wirkungen sind eine Erhöhung des Herzminutenvolumens und eine Ökonomisierung der Herzarbeit. Der myokardiale Sauerstoffverbrauch wird herabgesetzt (Milne et al., 1984), die Entleerung der Ventrikel während der Systole verbessert und das Residualvolumen reduziert. Das ausgeworfene Volumen nimmt zu, die Herzgröße nimmt in der Folge ab (Adams, 1995b).

Digitalisglykoside besitzen auch antiarrhythmische Wirkungen. Durch eine verlangsamte Überleitung durch den AV-Knoten (Stark et al., 1995) wird die Siebwirkung des AV-Knotens erhöht (Darke, 1989; Detweiler and Knight, 1977; Forth et al., 1996) und die effektive Refraktärzeit verlängert (Kelly and Smith, 1996; Milne et al., 1984). Es kommt zu keiner Veränderung der Sinusfrequenz (Stark et al., 1995), aber zu einer Reduktion der Herzfrequenz (Runge and Shapowal, 1986).

Im EKG kommt die Verlängerung der atrioventrikulären Überleitungszeit in einem verlängerten PR-Intervall (Adams, 1995b; Atkins et al., 1990; Ettinger, 1966; Sponer, 1996) zum Ausdruck. Diese Verlängerung wird teilweise schon als Beginn der toxischen Wirkungen bezeichnet (Adams, 1995b). Weiter können eine Verkürzung des QT-Intervalls, eine ST-Senkung (Milne et al., 1984) und eine dosisabhängige Verlängerung der Repolarisationszeit durch Digoxin und Digitoxin beobachtet werden (Amlie et al., 1980).

Durch Reduktion des bei insuffizientem Herz reflektorisch erhöhten Sympathikustonus auf ein physiologisches Niveau wird die Ausschüttung von Aldosteron und Kortikosteroiden normalisiert. Aufgrund des erhöhten Herzminutenvolumens ist die Nierendurchblutung (Forth et al., 1996; Milne et al., 1984) und die glomeruläre Filtrationsrate (Nechay et al., 1981) erhöht. Eine vermehrte Diurese ist die Folge. Beides führt zur Ausschwemmung von Ödemen und zur Senkung der Vorlast (Forth et al., 1996; Milne et al., 1984).

Die therapeutische Breite der herzwirksamen Glykoside ist sehr klein (Sponer, 2002).

Eine Indikation für **Digoxin** besteht bei Vorhoftachykardien, Vorhofextrasystolen (Mittel der Wahl), Vorhofflattern und -flimmern (Tilley, 1997).

Digitoxin besitzt im Gegensatz zu Digoxin nur eine steroidale Hydroxylgruppe und ist somit weniger polar (Milne et al., 1984). Es wird nach oraler Verabreichung schnell und nahezu vollständig im Dünndarm resorbiert (Milne et al., 1984). Bei β -Acetyldigoxin bzw. β -Methyldigoxin steigert die Acetylsubstitution bzw. die Methylierung die Lipophilie und damit die enterale Resorbierbarkeit (Ungemach, 1994). In gleicher Dosis führt Digitoxin zu einer stärkeren Zunahme der Kontraktilität als Digoxin (Hamlin et al., 1971; Runge and Cook, 1986). Digoxin besitzt dagegen im Vergleich zu Digitoxin eine größere anticholinerge Wirkung (Runge and Cook, 1986). Bei der Katze ist die Verwendung von Digitoxin aufgrund der langen Halbwertszeit von 32 bis 100 Stunden nicht indiziert (Milne et al., 1984).

Aufgrund der hohen Polarität werden die **Strophantine** nur zu weniger als 10 % aus dem Darm resorbiert. Zusätzlich ist diese niedrige Resorptionsquote starken Schwankungen unterworfen (Ungemach, 1994). Strophantine werden nicht metabolisiert (Ungemach, 1994).

Heute werden Strophantine nicht mehr eingesetzt.

4.2.2 Hemmer der Phosphodiesterase

Amrinon, Milrinon und Pimobendan sind spezifische Hemmer der Phosphodiesterase III (Sponer, 1996).

Die Phosphodiesterase ist ein intrazelluläres Enzym, das in Form mehrerer Isoenzyme vorkommt. Es bewirkt den Abbau der beiden second messenger cAMP und cGMP (Sponer, 1996). Diese second messenger werden z.B. bei Stimulation der β -Rezeptoren ausgeschüttet (Sponer, 1996). Die Hemmung des Abbaus entspricht somit einer indirekten sympathomimetischen Wirkung. Das Isoenzym Phosphodiesterase III ist für die kardialen Effekte von Bedeutung (Sponer, 1996). Phosphodiesterase-Hemmer können nur wirksam sein, wenn genügend cAMP zur Verfügung steht, was einen erhöhten Sympathikustonus oder die zusätzliche Gabe von Katecholaminen voraussetzt (Sponer, 1996). Die Hemmung der Phosphodiesterase III führt in den Herzmuskelzellen zu einer erhöhten Konzentration von intrazellulärem cAMP. Dies wiederum führt zu einer verbesserten Ca^{2+} -Verfügbarkeit und damit zu einer erhöhten Inotropie. In den vaskulären glatten Muskelzellen führt der cAMP-Effekt dagegen zu einer reduzierten Ca^{2+} -Verfügbarkeit und zur Relaxation und Vasodilatation (Marks and Abbott, 1998).

Amrinon besitzt als spezifischer Hemmer der Phosphodiesterase III positiv inotrope Wirkungen (Adams, 1995b; Keene, 1987; Kelly and Smith, 1996; Sponer, 1996; Windholz et al., 1983) und führt zu einer Vasodilatation (Adams, 1995b; Keene, 1987; Kelly and Smith, 1996; Sponer, 1996). Amrinon reduziert den myokardialen Sauerstoffverbrauch (Adams, 1995b). Dem gegenüber steht eine geringe, vom endogenen Sympathikus abhängige Erhöhung der Herzfrequenz (Sponer, 1996; Itoh et al., 1995). **Milrinon** ist um ein Vielfaches wirksamer als Amrinon (Adams, 1995b; Kelly and Smith, 1996; Marks and Abbott, 1998). Neben einer pulmonalen Vasodilatation führt Milrinon auch zu einer Bronchodilatation, die nicht β -Rezeptor-vermittelt ist (Hashiba et al., 2000). Milrinon verkürzt im normalen Myokard die Dauer des Aktionspotentials und die Refraktärzeit (Davidenko and Antzelevitch, 1985; Nechay et al., 1981).

In der Humanmedizin reduzieren Amrinon und Milrinon die Lebenserwartung drastisch und dürfen nicht mehr eingesetzt werden.

Pimobendan steigert die Ca^{2+} -Empfindlichkeit der Ca^{2+} -empfindlichen Myofilamente und wird als Ca^{2+} -Sensitizer bezeichnet (Forth et al., 1996; Sponer, 1996).

Theophyllin / Aminophyllin sind zentrale Analeptika (Kraft, 1999). Aminophyllin ist eine Verbindung aus Theophyllin und Ethylendiamin (Plumb, 1999). Aminophyllin enthält zu 80 % Theophyllin (Windholz et al., 1983). Theophyllin / Aminophyllin inhibieren unspezifisch die Isoenzyme der Phosphodiesterase (Sponer, 1996), was zu einer Zunahme von cAMP führt. Die Wirkungen auf die myokardiale und neuromuskuläre Übertragung erklären sich durch eine Verschiebung der intrazellulären Ca^{2+} -Ionen (Milne et al., 1984). Wegen der unspezifischen Hemmung aller Isoenzyme der Phosphodiesterase besitzen Theophyllin / Aminophyllin im Gegensatz zu spezifischen Hemmern der Phosphodiesterase III auch extrakardiale Wirkungen, wie z.B. eine zentrale Stimulierung (Sponer, 1996). Eingesetzt werden Theophyllin / Aminophyllin zur Bronchodilatation (Fox et al., 1999a; Suter, 2000).

4.3 Andere inotrope Wirkstoffe

Forskolin führt in erster Linie zur Verbesserung der koronaren Durchblutung. Es ist ein Aktivator der Adenylatzyklase (= Adenylzyklase), welche die Synthetisierung von cAMP auslöst (Vaden and Adams, 1985). Eine intrazelluläre Erhöhung der cAMP-Konzentration beeinflusst über eine Aktivierung der cAMP-abhängigen Proteinkinase A spannungsabhängige Ca^{2+} -Kanäle. Durch eine Zunahme des langsamen Ca^{2+} -Einstroms in der Depolarisationsphase wird die Ca^{2+} -abhängige Ca^{2+} -Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum verstärkt. Außerdem verbessert cAMP die Erschlaffung der kontraktilen Elemente (Forth et al., 1996). Forskolin wird derzeit nicht zur Therapie eingesetzt (Sponer, 2002).

Crataegus-Extrakte führen bei koronaren Herzerkrankungen zu einer Zunahme des koronaren Blutflusses, einer Abnahme des arteriellen Blutdruckes, einer verstärkten Durchblutung der Skelettmuskulatur und einer verringerten Herzfrequenz (Ammon and Haendel, 1981). Wirkstoffe des Crataegus-Extraktes blockieren K^{+} -Kanäle und führen so zu einer Verlängerung des Aktionspotentials. L-Typ- Ca^{2+} -Kanäle werden jedoch nicht beeinflusst. Der positiv inotrope Effekt des Crataegus-Extraktes wird also nicht durch eine Hemmung der Phosphodiesterase oder einer β -sympathomimetischen Wirkung erreicht (Muller et al., 1999).

Beim Crataegus-Extrakt handelt es sich um den Extrakt des zweigriffligen Weißdorns mit einem undefinierten Stoffgemisch mit unbekannten Konzentrationen. Welche Inhaltsstoffe für die Wirkungen verantwortlich sind, ist nicht bekannt.

4.4 β -Sympathomimetika

Zu den β -Sympathomimetika gehören die Katecholamine Dopamin, Dobutamin, Adrenalin, Orciprenalin und Isoprenalin. Durch eine rezeptorvermittelte Aktivierung der Adenylatzyklase wird die Bildung von cAMP gesteigert. Die erhöhte cAMP-Konzentration führt über eine Proteinkinase A zu einer Phosphorylierung spannungsabhängiger Ca^{2+} -Kanäle, die für eine Zunahme des langsamen Ca^{2+} -Einwärtsstroms während der Depolarisationsphase des Aktionspotentials verantwortlich sind. Die erhöhte Ca^{2+} -Konzentration ist die Ursache der positiv inotropen Wirkung der β -adrenergen Agonisten (Forth et al., 1996).

Dobutamin ist ein Agonist der β_1 -adrenergen Rezeptoren (Sponer, 2002). Es besitzt positiv inotrope (Cook et al., 1982; Kelly and Smith, 1996; Milne et al., 1984; Vatner, 1974) und positiv chronotrope Wirkungen (Itoh et al., 1995; Milne et al., 1984). Dobutamin ist indiziert zur Therapie einer Herzinsuffizienz (Kraft, 1999; Kelly and Smith, 1996), besonders in Notfallsituationen (Sponer, 1996; Darke, 1989; Marks and Abbott, 1998; Plumb, 1999).

Dopamin ist ein α - und β -Sympathomimetikum (Kraft, 1999). Es ist der Vorgänger von Adrenalin und bewirkt sowohl direkt als auch indirekt durch Freisetzung von Adrenalin die Stimulierung der α - und β_1 -Rezeptoren (Milne et al., 1984). Dopamin stimuliert die dopaminergen Rezeptoren, den postsynaptischen Typ 1 und den präsynaptischen Typ 2 (D1 und D2) in den peripheren Gefäßen und führt in niedrigen Dosen zu einer Dilatation der Arterien (Kelly and Smith, 1996). Bei geringen Infusionsraten überwiegt die starke positiv inotrope Wirkung von Dopamin mit geringen Auswirkungen auf Herzfrequenz und Blutdruck. In höheren Infusionsraten kann es jedoch arrhythmogen wirken (Keene, 1987). In mittleren Dosen stimuliert Dopamin die β_1 -Rezeptoren (Milne et al., 1984; Sponer, 2002). In diesen Dosen führt Dopamin zur Freisetzung von Norepinephrin durch die sympathischen Neuronen der Gefäße und damit zu einer vermehrten β -Stimulation am Herzen (Kelly and Smith, 1996). Die positiv inotrope Wirkung führt zu einer verbesserten Durchblutung der Organe und somit auch zu einer erhöhten Nierendurchblutung sowie einer vermehrten Urinproduktion (Milne et al., 1984). In

hohen Dosen führt Dopamin durch Stimulation der α -adrenergen Rezeptoren zu einer peripheren Vasokonstriktion (Kelly and Smith, 1996) und damit zu einem erhöhten Blutdruck (Marks and Abbott, 1998). Der periphere Widerstand nimmt zu, die periphere und renale Durchblutung nehmen ab (Milne et al., 1984). Dopamin ist indiziert bei Schockzuständen (Jacobson 1995; Haskins, 1992; Hapke, 1990; Kraft, 1999) und akuter Herzinsuffizienz (Plumb, 1999; Erdmann, 1989), bei Bradyarrhythmien, die nicht auf Anticholinergika wie Atropin oder Glykopyrrolat ansprechen (Skarda et al., 1995), bei Kammerflimmern (bei Herzstillstand ist jedoch Adrenalin wirksamer (Lindner et al., 1989)) und akutem Nierenversagen (Hosgood, 1990; Kraft, 1999; Plumb, 1999; Jacobson and Swan, 1995; Ihle and Kostolich, 1991; Holloway et al., 1993).

Wegen der schwierigen Handhabung sollte der Einsatz von β -Sympathomimetika auf kardiale Notfälle beschränkt sein (Sponer, 1996; Plumb, 1999). Dopamin stellt keinen Ersatz für eine entsprechende Flüssigkeits-, Elektrolyt- oder Blutverabreichung dar (Plumb, 1999).

Die positiv inotrope Wirkung des β -Sympathomimetikums **Orciprenalin** (Kraft, 1999) wird von einer stark positiv chronotropen Wirkung begleitet. Der Sauerstoffbedarf des Herzens wird erhöht (Meuret et al., 1983; Sponer, 1996). Die Indikation Asystolie für Orciprenalin wird kontrovers diskutiert (Schütz, 1996; Meuret et al., 1983).

Bei **Adrenalin** handelt es sich um ein Sympathomimetikum, das sowohl α - als auch β -Rezeptoren stimuliert (Adams, 1995a; Löscher, 1999; Milne et al., 1984), wobei die β -Rezeptoren im Gefäßgebiet auf niedrigere Dosierungen ansprechen als die α -Rezeptoren. Die Wirkung auf den Blutdruck ist somit dosisabhängig. Das Herz wird über β_1 -Rezeptoren in allen Dosisbereichen stimuliert (Löscher, 1999), Herzfrequenz und Kontraktilität nehmen zu (Adams, 1995a; Milne et al., 1984). In Gefäßgebieten mit überwiegend β_2 -Rezeptoren, wie im Skelettmuskel, führt Adrenalin zu einer Vasodilatation (Adams, 1995a), während eine Stimulation der α -Rezeptoren zu einer Vasokonstriktion führt, so dass z.B. der Blutfluss in der Niere abnimmt (Adams, 1995a). Die Wirkungen halten wegen der geringen Halbwertszeit

nur wenige Minuten an (Löscher, 1999). Adrenalin ist beim anaphylaktischen Schock Mittel der Wahl (Plumb, 1999; Löscher, 1999b; Kraft, 1999). Bei sonstigen Schockzuständen sind andere Wirkstoffe wie Dopamin vorzuziehen, da Adrenalin durch die Vasokonstriktion die Perfusion lebenswichtiger Organe verschlechtert (Löscher, 1999b). Eine weitere Indikation ist die kardiale Wiederbelebung (Plumb, 1999; Kraft, 1999; Adams, 1995b), um einen subsidiären Kammerschrittmacher zu aktivieren. Sonst ist Adrenalin bei bradykarden Rhythmusstörungen eher ungeeignet (Schütz, 1996). Bei Asystolie und Bradykardie sind im Allgemeinen β -selektive Sympathomimetika vorzuziehen (Löscher, 1999b). Noradrenalin ist zur kardialen Wiederbelebung nicht geeignet, da es zu einer intensiven peripheren Vasokonstriktion führt und es die Gewebedurchblutung, den venösen Rückstrom und das Herzminutenvolumen reduziert (Clark, 1977). Bei Kammerflimmern ist Dopamin wirksamer (Lindner et al., 1989). Bei Bronchialasthma sind im Allgemeinen β -rezeptorenspezifische Sympathomimetika vorzuziehen (Löscher, 1999b).

Isoprenalin ist ein synthetisches Sympathomimetikum (Milne et al., 1984; Windholz et al., 1983), das nur β -Rezeptoren stimuliert (Keene, 1987; Milne et al., 1984). Durch Erhöhung des langsamen Na^+ - und Ca^{2+} -Einstroms wird die spontane diastolische Depolarisation in allen Herzabschnitten und dadurch die Herzfrequenz und die Erregungsleitung beschleunigt, besonders im AV-Knoten. Dabei ist jedoch die Gefahr der ektopischen Erregungsbildung erhöht (Ungemach, 1994). Eine Reninfreisetzung erfolgt vermutlich über Stimulation der β_1 -Rezeptoren (Himori et al., 1979; Himori et al., 1980). Zu den Wirkungen von Isoprenalin gehören somit unter anderem eine positiv inotrope Wirkung auf das Herz (Keene, 1987; Milne et al., 1984), eine periphere Vasodilatation (Milne et al., 1984) und eine Bronchodilatation (Windholz et al., 1983). Die arrhythmogene Wirkung von Isoprenalin ist groß (Keene, 1987; Tilley, 1997). Isoprenalin ist bei Asystolie indiziert, um einen subsidiären Kammerschrittmacher zu aktivieren (Schütz, 1996); laut einem anderen Autor ist es jedoch wegen der blutdrucksenkenden Wirkung in diesem Fall kontraindiziert (Keene, 1987). Weitere Indikationen sind AV-Block zweiten oder dritten Grades (Plumb, 1999; Ungemach, 1994; Adams, 1995b), „Torsade de Pointes“-Arrhythmien (Strickland, 1998), Bradykardie assoziiert mit einem gestörten sympathischen Antrieb (Adams, 1995b), Schock (Plumb, 1999),

Herzinsuffizienz und akute Bronchokonstriktion (Plumb, 1999; Windholz et al., 1983). Wegen der kardialen Wirkungen von Isoprenalin, besonders der höheren Arrhythmogenität, werden in der Humanmedizin für die Behandlung von Bronchospasmen spezifischere β_2 -Mimetika wie Terbutalin sowie die Verabreichung per Inhalationem bevorzugt (Plumb, 1999).

4.5 Parasympatholytika

Parasympatholytika (Anticholinergika) wie **Atropin** und **Glykopyrrolat** blockieren die muskarinischen Rezeptoren an parasympathischen postganglionären Synapsen (Milne et al., 1984). In hohen Dosen werden auch nikotinische Rezeptoren an den Ganglien des autonomen Nervensystems und an den neuromuskulären Synapsen blockiert (Milne et al., 1984).

Den kardialen Wirkungen liegt eine Reduktion des Vaguseinflusses auf den Sinusknoten und die AV-Überleitung zugrunde (Ungemach, 1994). Die Herzfrequenz wird erhöht (Milne et al., 1984; Tilley, 1997), wobei eine initiale Bradykardie zu beobachten ist (Tilley, 1997).

Auch **Ipratropiumbromid** ist ein Parasympatholytikum (Kraft, 1999). Es blockiert wie Atropin die muskarinischen Rezeptoren. Die Wirkungen sind daher mit denen von Atropin vergleichbar, es wirkt jedoch stärker und länger und gelangt nicht ins ZNS (Forth et al., 1996). Es besitzt bronchodilatatorische Wirkungen (Windholz et al., 1983).

Indikationen für Parasympatholytika bestehen bei bradykarden Rhythmusstörungen (Skarda et al., 1995; Plumb, 1999; Kraft, 1999; Adams, 1995b; Schütz, 1996), Sinusknotenstillstand (Plumb, 1999; Adams, 1995b) oder AV-Blöcken (Plumb, 1999; Ungemach, 1994; Schütz, 1996). Atropin wird präanästhetisch zur Hemmung der bronchialen Sekretion (Plumb, 1999) eingesetzt. Diese Indikation lehnen andere Autoren ab (Skarda et al., 1995). Weiter wird Atropin als Antidot bei Intoxikationen mit cholinergen Therapeutika (Plumb, 1999), Organophosphaten (Plumb, 1999; Kraft, 1999; Bayley, 1999), muskarinhaltigen Pilzen (Plumb, 1999), Verapamil (Gay et al., 1986) und bei Bronchospasmus (Kraft, 1999; Plumb, 1999) eingesetzt.

4.6 ACE-Hemmer

Zu den Hemmern des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE) gehören Benazepril (Milne et al., 1984), Captopril (Baum et al., 1981), Enalapril (Milne et al., 1984), Ramipril und Quinapril (Kraft, 1999).

ACE-Hemmer reduzieren die vom Herzen zu leistende Arbeit durch Senkung der Vor- und Nachlast. Sie blockieren die Umwandlung von Angiotensin I zu Angiotensin II durch die Blockade des Angiotensin-Converting-Enzyms. Angiotensin II wirkt als Vasokonstriktor und stimuliert außerdem die Produktion von Aldosteron in der Nebennierenrinde. Durch Inhibition der ACE's wird indirekt der Blutdruck bei hypertensiven Patienten gesenkt und der vaskuläre Widerstand bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz verringert (Milne et al., 1984).

ACE-Hemmer besitzen keine direkte antiarrhythmische Aktivität, sondern wirken indirekt antiarrhythmisch durch Reduzierung der linksventrikulären Hypertrophie infolge Senkung der Vor- und Nachlast (Rials et al., 1996).

Durch Veränderung der glomerulären Permeabilität wird unabhängig von der Wirkung auf den Blutdruck eine Verringerung der Albuminurie bei Niereninsuffizienz erzielt (Ritz et al., 1991).

Benazepril ist wie **Enalapril** ein Prodrug. Sie besitzen in dieser Form nur geringe Wirksamkeit. Nach Hydrolyse zu Benazeprilat bzw. Enalaprilat blockieren sie die Umwandlung von Angiotensin I zu Angiotensin II (Milne et al., 1984).

ACE-Inhibitoren wie **Captopril**, die eine Sulfhydrylgruppe enthalten, besitzen eine größere Tendenz, immunvermittelte Reaktionen auszulösen als Benazepril (Milne et al., 1984).

Eine Indikation für ACE-Hemmer besteht bei dilatativer Herzinsuffizienz (Kraft, 1999; Fox et al., 1999b), fortgeschrittener Mitralklappenendokardiose und anderen Herzerkrankungen mit Volumenüberladung, Hypertension (Fox et al., 1999b; Plumb, 1999) und chronischer Niereninsuffizienz (Plumb, 1999).

4.7 Vasodilatoren

Auch Vasodilatoren reduzieren die vom Herzen zu leistende Arbeit durch Senkung der Vor- und Nachlast. Zu den Vasodilatoren gehören Hydralazin, Isoxsuprin (Milne et al., 1984), Nitroglycerin (Chung and Fung, 1993; Windholz et al., 1983), Nitroprussid (Henik, 1997; Keene, 1987; Milne et al., 1984) und Nicorandil (Humphrey, 1998; Windholz et al., 1983).

Hydralazin führt zu einer arteriellen Vasodilatation (Adams, 1995b; Marks and Abbott, 1998) durch eine dilatierende Wirkung auf die glatten Muskelzellen der arteriellen Gefäße (Keene, 1987) und senkt den peripheren Gefäßwiderstand (Adams, 1995b; Marks and Abbott, 1998). Vermutlich wirkt Hydralazin über die Beeinflussung des zellulären Ca^{2+} -Stoffwechsels in den glatten Muskelzellen, indem es die Ca^{2+} -Ströme blockiert und damit den Beginn einer Kontraktion verzögert und deren Dauer verkürzt. Dabei ist die Wirkung an den Arterien stärker ausgeprägt als an den Venen (Milne et al., 1984).

Hydralazin verringert den Auswurfwiderstand des linken Ventrikels (Afterload-Senkung). Das Auswurfvolumen und das Herzminutenvolumen nehmen proportional zu. Die hämodynamische Situation wird somit verbessert. Eine Reduktion der Herzgröße und der Wandspannung führt zu einer verbesserten Versorgung und zu einer Verkleinerung des Lecks in einer insuffizienten Mitralklappe (Adams, 1995b). Wegen des herabgesetzten Blutdrucks kann es zu einer reflektorischen Tachykardie kommen, welche häufig eine Dosisanpassung oder eine Digitalisierung erforderlich macht (Keene, 1987). Indikationen für Hydralazin bestehen bei Mitralinsuffizienz (Kraft, 1999), Hypertonie (Plumb, 1999) und dilatativer Kardiomyopathie (Kraft, 1999).

Isoxsuprin führt direkt zu einer Relaxation der glatten Muskulatur der Gefäße, in erster Linie im Skelettmuskel. Obwohl es zu einer Stimulierung der β -Rezeptoren kommt, dürfte dies nicht die Ursache der Vasodilatation sein. Isoxsuprin besitzt am Herzen eine positiv inotrope und positiv chronotrope Wirkung (Milne et al., 1984), wird jedoch zu diesem Zweck therapeutisch nicht eingesetzt.

Nitroglycerin wirkt als Vasodilatator (Chung and Fung, 1993; Windholz et al., 1983). Die Biotransformation von Nitroglycerin zu Nitritoxid (NO) (Braun et al., 1995; Chung and Fung, 1993) oder ähnlichen Verbindungen ist die Voraussetzung für die vasodilatatorische Wirkung. Nitroglycerin führt zu einer Relaxation der glatten Muskulatur der Gefäße, besonders im venösen Bereich (Keene, 1987; Milne et al., 1984; Rush, 1998). Es wird aber auch eine dosisabhängige Wirkung auf die arteriellen Anteile des Gefäßsystems beobachtet (Milne et al., 1984). In erster Linie kommt es zu einer Reduktion der Vorlast (Keene, 1987; Milne et al., 1984) durch einen verringerten Rückstrom zum Herz, in zweiter Linie dosisabhängig aber auch zu einer verringerten Nachlast (Milne et al., 1984). Der Blutdruck wird gesenkt (Kittleson, 1991). Der myokardiale Sauerstoffverbrauch und die Belastung des Herzens werden reduziert, die koronare Versorgung (Milne et al., 1984; Rush, 1998) und damit auch die Versorgung eines hypertrophierten Myokards werden verbessert (Rush, 1998). Die kongestive Herzinsuffizienz stellt eine Indikation für Nitroglycerin dar (Marks and Abbott, 1998).

Nitroprussid ist ein Hypotensivum mit, nach intravenöser Verabreichung, unmittelbar einsetzender Wirkung. Nitroprussid fungiert als Donor von Nitritoxid in den Zellen der glatten Muskulatur (Henik, 1997). Es führt zur peripheren Vasodilatation sowohl im arteriellen als auch im venösen Bereich (Henik, 1997; Keene, 1987; Milne et al., 1984), unabhängig vom autonomen Nervensystem (Milne et al., 1984). Es führt so zu einer Senkung des Blutdrucks (Keene, 1987; Milne et al., 1984; Sabbah et al., 1993). Wegen des schnellen Wirkungseintritts wird es bei einer hypertensiven Krise (Henik, 1997) und der Notfalltherapie einer kongestiven Herzinsuffizienz eingesetzt (Marks and Abbott, 1998).

Nicorandil ist ein peripherer (Humphrey, 1998) und koronarer Vasodilatator (Humphrey, 1998; Windholz et al., 1983). Es senkt den systolischen systemischen Blutdruck und erhöht reflektorisch (Humphrey, 1998) die Herzfrequenz (Hinohara et al., 1987; Humphrey, 1998). Nicorandil wird therapeutisch nicht als Vasodilatator eingesetzt.

4.8 α -Blocker

α -Blocker werden zur Senkung des Blutdrucks eingesetzt. Dazu gehören Phenoxybenzamin (Henik, 1997; Milne et al., 1984) und Prazosin (Milne et al., 1984; Windholz et al., 1983).

Phenoxybenzamin ist ein α -Blocker (Henik, 1997; Milne et al., 1984) mit antihypertensiver Wirkung (Abraham et al., 1993; Windholz et al., 1983). Seine Wirkung hält lange an (Henik, 1997). Phenoxybenzamin blockiert nicht-kompetitiv die α -adrenerge Reaktion auf zirkulierendes Adrenalin oder Noradrenalin. Deswegen wird die Wirkung auch als chemische Sympathoektomie bezeichnet (Milne et al., 1984). Phenoxybenzamin wird bei Hypertension eingesetzt (Henik, 1997, Löscher, 1997).

Prazosin (= Furazosin) senkt den Blutdruck (Milne et al., 1984; Windholz et al., 1983) und den peripheren Gefäßwiderstand durch Wirkung sowohl auf die arteriellen als auch auf die venösen Gefäße. Bei Patienten mit kongestiver Kardiomyopathie erhöht es das Herzauswurfvolumen (Milne et al., 1984). Prazosin wird ebenfalls bei Hypertension eingesetzt (Henik, 1997, Plumb, 1999) und bei einem Phaeochromozytom.

5 Diskussion

Das Projekt CliniPharm/CliniTox stellt ein modernes Informationssystem dar, welches Tierärzten die Möglichkeit bietet, ohne großen zeitlichen und finanziellen Aufwand eine dem Patienten optimal angepasste medikamentöse Therapie auf dem aktuellen Stand der Forschung einzusetzen. Dies ist durch das Medium Internet möglich geworden. Eine entsprechende Datenrecherche über Fachbücher und Fachzeitschriften ist für den praktizierenden Tierarzt wegen des immensen Aufwands kaum möglich.

Mit dieser Arbeit wurde die Datenbank um die Pharmakotherapie des Herz-Kreislaufsystems erweitert.

An der Erweiterung der Datenbank wird laufend gearbeitet, um Informationen auf möglichst vielen Gebieten anbieten zu können. Dabei muss auch eine ständige Aktualisierung der Daten gesichert sein, um dem Ziel der aktuellen Information gerecht zu werden.

6 Zusammenfassung

Das Projekt CliniPharm/CliniTox (<http://www.clinipharm.ch>) hat die Zielsetzung, ein computergestütztes Entscheidungshilfesystem für die Pharmakotherapie und klinische Toxikologie in der Veterinärmedizin zu schaffen.

In der vorliegenden Arbeit wurde das Teilgebiet Herz-Kreislauf-Pharmakologie für das Projekt CliniPharm/CliniTox bearbeitet. Dazu wurden wissenschaftliche Informationen über Substanzen mit Wirkungen auf Herz und Kreislauf gesammelt. Dazu gehören Antiarrhythmika, positiv inotrope Wirkstoffe, ACE-Hemmer, Vasodilatoren, Parasympatholytika, α -Blocker und β -Sympathomimetika. Diese wurden strukturiert und nach dem vorgegebenen Formatierungssystem gegliedert. In der Folge wurden die Daten miteinander und mit den vorliegenden Informationen im System verknüpft, so dass über Links alle relevanten Informationen in der gesamten Datenbank abgerufen werden können.

Summary

The objective of the CliniPharm/CliniTox project (<http://www.clinipharm.ch>) is to create a computer based decision support system for the parmacotherapy and clinical toxicology in veterinary medicine.

This publication extends the CliniPharm/CliniTox database with drugs acting on the cardiovascular system. For this purpose scientific informations about these drugs have been collected. Among these are antiarrhythmic agents, ACE inhibitors, vasodilators, parasympatholytics, α -blockers and β -parasympathomimetics. Those were structured and sorted according to the given database layout. The data were connected with each other and with the information already available in the system. Thus all relevant information in the database can be accessed via hyperlinks.

7 Literaturverzeichnis

Abraham FSH, Anderson D, Deschamps J, Firth JG & Huismans JW (1993)

The Dictionary of Substances and Their Effects.

Royal Society of Chemistry, Bugbrooke, Northamptonshire

Abrahamsson T, Ek B & Nerme V (1988)

The β_1 - and β_2 -adrenoceptor affinity of atenolol and metoprolol. A receptor-binding study performed with different radioligands in tissues from the rat, the guinea pig and man.

Biochem Pharmacol, **37**, 203-208

Adams HR (1995a)

Adrenergic Agonists and Antagonists.

In: Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 87-113

Adams HR (1995b)

Drugs Acting on the Cardiovascular System.

In: Veterinary Pharmacology and Therapeutics, **7**, 451-500

Amlie JP, Storstein L & Watanabe H (1980)

Digoxin- and digitoxin-induced changes in monophasic action potential of the right ventricle of the dog heart.

Cardiovasc Res, **14**, 130-136

Ammon HPT & Haendel M (1981)

Crataegus, toxicology and pharmacology.

Part III: Pharmacodynamics and pharmacokinetics.

Planta Med, **43**, 313-322

Arnold TH, Vallner JJ & Tackett RL (1985)

Age-related changes in the pharmacodynamics of verapamil.

Am Heart J, **110**, 981-985

Atkins CE, Snyder PS, Keene BW & Rush JE (1990)

Efficacy of digoxin for treatment of cats with dilated cardiomyopathy.

J Am Vet Med Assoc, **196**, 1463-1469

Baum T, Vander Vliet G & Glennon JC (1981)

Captopril, alone and in combination with hydrochlorothiazide, on responses to upright tilt in conscious dogs.

Arch Int Pharmacodyn Ther, **252**, 139-146

Bayley AJ (1999)

Compendium of Veterinary Products.

North American Compendiums Inc, Port Huron (CAN); 2430 pp, 1999

ISBN: 1-889750-10-7

Boothe DM (1990)

Drug therapy in cats: A systems approach.

J Am Vet Med Assoc (JAVMA) **196**: 1502-1511, 1990

ISSN: 0003-1488

Bowden CR & Marchione CS (1989)

Effects of nebivolol, atenolol and propranolol on in vivo cardiovascular and metabolic responses to isoproterenol in dogs.

J Pharmacol Exp Ther **251(2)**: 599-605, 1989

ISSN: 0022-3565

Braun M, Grosser T & Schror K (1995)

Bioactivation of nitroglycerin in vascular smooth muscle cells is different from that in non-vascular tissue.

Eur J Pharmacol, **276**, 239-245

Bright JM & Golden AL (1991)

Evidence for or against the efficacy of calcium channel blockers for management of hypertrophic cardiomyopathy in cats.

Vet Clin North Am Small Anim Pract **21(5)**: 1023-1034, 1991

ISSN: 0195-5616

Chung SJ & Fung HL (1993)

Relationship between nitroglycerin-induced vascular relaxation and nitric oxide production.

Probes with inhibitors and tolerance development.

Biochem Pharmacol, **45**, 157-163

Clark DR (1977)

Recognition and treatment of cardiac emergencies.

J Am Vet Med Assoc (JAVMA) **171(1)**: 98-106, 1977

ISSN: 0003-1488

Cook LS, Caldwell RW, Nash CB, Doherty JE & Straub KD (1982)

Adrenergic and cholinergic mechanisms in digitalis inotropy.

J Pharmacol Exp Ther, **223**, 761-765

Darke GG (1989)

Congestive cardiac failure in small animals.

In Pract, **11**, 115-118

Davidenko J, Antzelevitch C (1985)

The effects of milrinone on action potential characteristics, conduction, automaticity, and reflected reentry in isolated myocardial fibers.

J Cardiovasc Pharmacol, **7(2)**, 341-349

Detweiler DK & Knight DH (1977)

Congestive heart failure in dogs: therapeutic concepts.

J Am Vet Med Assoc, **171**, 106-14

Dukes & Vaughan Williams EM (1984)

The multiple modes of action of propafenone.

Eur Heart J, **5**, 115-125

Eigenmann R & Gerold M (1987)

Cardiovascular effects of three calcium entry blockers in conscious dogs.

Arzneimittelforschung, **37**, 1020-1025

Erdmann E (1989)

The value of positive inotropy in acute and chronic heart failure.

J Cardiovasc Pharmacol **14** (Suppl 3): S36-S41, 1989

ISSN: 0160-2246

Ettinger S (1966)

Therapeutic digitalization of the dog in congestive heart failure.

J Am Vet Med Assoc, **148**, 525-531

Forth W, Henschler D & Rummel W (1996)

Pharmakologie des kardiovaskulären Systems: Das Herz.

In: Pharmakologie und Toxikologie, **7**, 367-406

Fox PR, Sisson D & Moïse NS (1999a)

Appendix B: Common Cardiovascular Drugs and Recommended Dosages Suggested by the International Cardiac Health Council.

In: Textbook of canine and feline cardiology: principles and clinical practice

(PR Fox, D Sisson & NS Moïse, eds), WB Saunders, Philadelphia (USA);

pp 903-905, 1999

ISBN: 0-7216-4044-3

Fox PR, Sisson D & Moïse NS (1999b)

Appendix C: Cardiovascular Drugs - Dosages, Formulations, Indications, Side Effects: Recommendations Suggested by Fox PR, Sisson D, and Moïse NS

In: Textbook of canine and feline cardiology: principles and clinical practice

(PR Fox, D Sisson & NS Moïse, eds), WB Saunders, Philadelphia (USA);

pp 907-917, 1999

ISBN: 0-7216-4044-3

Gay R, Algeo S, Lee R, Olajos M & Morkin E (1986)

Treatment of verapamil toxicity in intact dogs.

J Clin Invest **77(6)**: 1805-1811, 1986

ISSN: 0021-9738

Hamlin RL, Dutta S & Smith CR (1971)

Effects of digoxin and digitoxin on ventricular function in normal dogs and dogs with heart failure.

Am J Vet Res, **32**, 1391-1398

Hapke HJ (1990)

Intoxications in domestic animals.

Dtsch Apotheker Zeitung **130(12)**: 633-636, 1990

ISSN: 0011-9857

Harrison DC (1985)

A rational scientific basis for subclassification of antiarrhythmic drugs.

Trans Am Clin Climatol Assoc, **97**, 43-52

ISSN : 0065-7778

Hashiba E, Hirota K, Yoshioka H, Hashimoto Y, Kudo T, Sato T & Matsuki A (2000)

Milrinone attenuates serotonin-induced pulmonary hypertension and bronchoconstriction in dogs.

Anesth Analg, **90(4)**, 790-794

Hashimoto K, Tsukada T & Matsuda H (1976)

Inotropic and chronotropic effects of antiarrhythmic agents on isolated blood-perfused canine ventricular tissue.

Recent Adv Stud Cardiac Struct Metab, **11**, 451-5

Haskins SC (1992)

Management of septic shock.

J Am Vet Med Assoc (JAVMA) **200(12)**: 1915-1924, 1992

ISSN: 0003-1488

Henik RA (1997)

Systemic hypertension and its management.

Vet Clin North Am Small Anim Pract, **27**, 1355-1372

Himori N, Hayakawa S & Ishimori T (1979)

Role of β -1 and β -2 adrenoceptors in isoproterenol-induced renin release in conscious dogs.

Life Sci, **24**, 1953-1958

Himori N, Izumi A & Ishimori T (1980)

Analysis of β -adrenoceptors mediating renin release produced by isoproterenol in conscious dogs.

Am J Physiol, **238**, F387-393

Hinohara Y, Yamazaki T, Kuromaru O, Homma N & Sakai K (1987)

Effects of nicorandil and verapamil, antianginal agents, on plasma digoxin concentrations in rats and dogs.

J Pharm Pharmacol, **39**, 512-516

Holloway S, Senior D, Roth L & Tisher CC (1993)

Hemolytic uremic syndrome in dogs.

J Vet Intern Med **7(4)**: 220-227, 1993

ISSN: 0891-6640

Hosgood G (1990)

Pharmacologic features and physiologic effects of dopamine.

J Am Vet Med Assoc (JAVMA) **197**: 1209-1211, 1990

ISSN: 0003-1488

Humphrey SJ (1998)

Cardiovascular and pharmacokinetic interactions between nicorandil and adjunctive propranolol, atenolol or diltiazem in conscious dogs.

Methods Find Exp Clin Pharmacol, **20**, 779-791

Ihle SL & Kostolich M (1991)

Acute renal failure associated with contrast medium administration in a dog.

J Am Vet Med Assoc (JAVMA) **199(7)**: 899-901, 1991

ISSN: 0003-1488

Ilyas M (1981)

Ajmaline in the management of cardiac arrhythmias.

J Pak Med Assoc, **31**, 153-5

Itoh S, Mori T, Tominaga M, Ishikawa M, Koga K & Yabuuchi Y (1995)

Differential effects of OPC-18790, amrinone and dobutamine on cardiac function and energy metabolism in the guinea-pig isolated ischaemic heart.

Br J Pharmacol, **114**, 1090-1096

Jacobson LS & Swan GE (1995)

Supportive treatment of canine babesiosis.

J S Afr Vet Assoc **66**: 95-105, 1995

ISSN: 0301-0732

Jolly SR, Keaton N, Movahed A, Rose GC & Reeves WC (1991)

Effect of hyperkalemia on experimental myocardial depression by verapamil.

Am Heart J, **121**, 517-523

Keene BW (1987)

Cardiovascular Drugs.

In: Cardiology ;(JD Bonagura)

Churchill Livingstone, New York, 21-57

Kelly RA & Smith TW (1996)

Pharmacological Treatment of Heart Failure.

In: Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, **9**, 809-838

Kittleson MD (1991)

The efficacy and safety of milrinone for treating heart failure in dogs.

Vet Clin North Am Small Anim Pract, **21**, 905-918

Kraft W (1990)

Herz und Kreislauf.

In: Kleintierkrankheiten - Innere Medizin (W Kraft & K Bonat)

Verlag Eugen Ulmer Co, Stuttgart, 123-174

Kraft W (1999)

Dosierungsvorschläge für Arzneimittel bei Hund und Katze

Schattauer, Stuttgart (D); 165 pp, 1999

ISBN: 3-7945-1911-6 URL: www.schattauer.de

Lindner KH, Ahnefeld FW & Bowdler IM (1989)

Comparison of epinephrine and dopamine during cardiopulmonary resuscitation.

Intensive Care Med **15**(7): 432-438, 1989

ISSN: 0342-4642

Löscher W (1997)

Pharmaka mit Wirkung auf das autonome (vegetative) Nervensystem.

In: Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren

(W Löscher, FR Ungemach & R Kroker, eds), Parey, Berlin (D); pp 39-59, 1997

ISBN: 3-8263-3147-8 URL: www.parey.de

Löscher W (1999)

Pharmaka mit Wirkung auf das autonome (vegetative) Nervensystem.

In: Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren

(W Löscher, FR Ungemach & R Kroker, eds), Parey, Berlin (D); pp 39-59, 1999

ISBN: 3-8263-3286-5 URL: www.parey.de

Marks CA (1993)

Hypertrophic cardiomyopathy in a dog.

J Am Vet Med Assoc (JAVMA) **203**(7): 1020-1022, 1993

ISSN: 0003-1488

Marks SL & Abbott JA (1998)

Critical care cardiology.

Vet Clin North Am Small Anim Pract **28**(6): 1567-1593, 1998

ISSN: 0195-5616

Marmo E (1986)

On the mechanism of the anti-hypertensive effect of Ca^{++} -blockers.

Res Commun Chem Pathol Pharmacol, **51**, 59-64

Marsh AJ, Lloyd BL & Taylor RR (1981)

The influence of heart rate on digoxin-induced inhibition of myocardial $\text{Na}^{+}\text{-K}^{+}$ -ATPase activity in the dog.

Clin Exp Pharmacol Physiol, **8**, 283-286

Meuret GH, Mussler M, Lenders HG & Scholler KL (1983)

Is orciprenaline (Alupent) contraindicated in resuscitation from cardiac arrest?

Intensivmedizin, **20**, 263-267

Milne JR, Hellestrand KJ, Bexton RS, Burnett PJ, Debbas NMG & Camm AJ (1984)

Class 1 Antiarrhythmic drugs- Characteristic Electrocardiographic Differences when assessed by Atrial and Ventricular Pacing.

Eur Heart J, **5**, 99-107

Muller A, Linke W & Klaus W (1999)

Crataegus extract blocks potassium currents in guinea pig ventricular cardiac myocytes.

Planta Med, **65**, 335-339

Natale A, Montenero AS, Bombardieri G, Barilaro C & Kim Y-H (1992)

Effects of acute and prolonged administration of propafenone on internal defibrillation in the pig.

Am Heart J **124(1)**: 104-109, 1992

ISSN: 0002-8703

Nechay BR, Jackson RE, Ziegler MG, Neldon SL & Thompson JD (1981)

Effects of chronic digitalization on cardiac and renal $\text{Na}^+ + \text{K}^+$ -dependent adenosine triphosphate activity and circulating catecholamines in the dog.

Circ Res, **49**, 655-660

Parker JL & Adams HR (1977)

Drugs and the heart muscle.

J Am Vet Med Assoc, **171**, 78-84

Patterson E & Lucchesi BR (1984)

Antifibrillatory properties of the β -adrenergic receptor antagonists, nadolol, sotalol, atenolol and propranolol, in the anesthetized dog.

Pharmacology, **28**, 121-129

Pearle DL, Dias Souza J & Gillis RA (1983)

Comparative vagolytic effects of procainamide and N-acetylprocainamide in the dog.

J Cardiovasc Pharmacol **5(3)**: 450-453, 1983

ISSN: 0160-2246

Plumb DC (1999)

Veterinary Drug Handbook.

Pharma Vet Publishing; White Bear Lake, Minnesota

- Rakhit A, Guentert TW, Holford NH, Verhoeven J & Riegelman S (1984)
Pharmacokinetics and pharmacodynamics of quinidine and its metabolite, quinidine-N-oxide, in beagle dogs.
Eur J Drug Metab Pharmacokinet, **9**, 315-324
- Rials SJ, Wu Y, Pauletto FJ, Abramson SV, Marinchak RA & Kowey PR (1996)
Effect of an intravenous angiotensin-converting enzyme inhibitor on the electrophysiologic features of normal and hypertrophied feline ventricles.
Am Heart J, **132**, 989-994
- Ritz E, Nowack R & Reisch Ch Beutel G (1991)
Renal Effects of ACE Inhibitors.
Klin Wochenschr, **69**, 50-58
- Rush JE (1998)
Therapy of feline hypertrophic cardiomyopathy.
Vet Clin North Am Small Anim Pract **28(6)**: 1459-1479, 1998
ISSN: 0195-5616
- Runge TM & Cook LS (1986a)
Clinical pharmacology of digitalis glycosides.
Am Heart J, **112**, 1344-1345
- Runge TM & Shapowal BL (1986b)
Difference in degree of A-V block and QS2 abbreviation of ouabain digoxin and digitoxin in cats.
Arch Int Pharmacodyn Ther, **280**, 194-204
- Sabbah HN, Levine TB, Gheorghiade M, Kono T & Goldstein S (1993)
Hemodynamic response of a canine model of chronic heart failure to intravenous dobutamine, nitroprusside, enalaprilat, and digoxin.
Cardiovasc Drugs Ther, **7**, 349-356

Sakai K & Abiko Y (1985)

Attenuation by atenolol of myocardial acidosis during ischemia in dogs: contribution of β -1 adrenoceptors to myocardial acidosis.

J Pharmacol Exp Ther, **232**, 810-816

Satoh K, Narimatsu A & Taira N (1981)

Effects of antiarrhythmic drugs on AV nodal and intraventricular conduction as assessed in the isolated, blood-perfused AV node preparation of the dog.

J Cardiovasc Pharmacol, **3**, 753-68

Schütz W (1996)

Pharmakologie des kardiovaskulären Systems: Das Herz

In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie (W Forth), 7. Auflage, Spektrum akademischer Verlag, Heidelberg; pp 363-406, 1996

ISBN: 3-8274-0088-0

Schwartz JB, Todd E, Abernethy DR & Mitchell JR (1986)

Steady state verapamil tissue distribution in the dog: Differing tissue accumulation.

Pharmacology, **32**, 307-312

Sponer G (1996)

Pharmakologie der Herz- Kreislaufsystems.

In: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin,

Enke Verlag, Stuttgart. Frey HH & Löscher W, pp 213-231

Sponer G (2002)

Pharmakologie des Herz-Kreislauf-Systems.

In: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin, 2.

Auflage, Enke Verlag, Stuttgart. Frey HH & Löscher W, pp 147-169

Skarda RT, Muir WW, Bednarski RM, Hubbell JA & Mason DE (1995)

Sedation and anesthesia in dogs and cats with cardiovascular disease. II. Anesthesia planning with respect to pathophysiology, heart arrhythmia.

Schweiz Arch Tierheilkd **137(12)**: 543-551, 1995

ISSN: 0036-7281

Stanley TH, Lunn JK, Liu WS, Gentry S & Olsen D (1980)

Peripheral vascular and direct cardiac effects of digoxin in the calf.

Anesth Analg, **59**, 11-18

Stark G, Schulze-Bauer C, Stark U, Kasper K & Decrinis MTHA (1995)

Comparison of the frequency-dependent effects on the atrioventricular node of verapamil, amiodarone, digoxin, and diltiazem in isolated guinea pig hearts.

J Cardiovasc Pharmacol, **25**, 330-335

Stark G, Schwarzl I, Stark U, Decrinis M & Tritthart HA (1996)

Rate-dependent effects of ajmaline and propafenone on atrioventricular conduction.

Eur J Pharmacol, **310**, 29-35

Strickland KN (1998)

Advances in antiarrhythmic therapy.

Vet Clin North Am Small Anim Pract, **28**, 1515-1546

Suter PF (2000)

Respirationserkrankungen.

In: Praktikum der Hundeklinik

(HG Niemand & PF Suter, eds), Parey, Berlin (D); pp 339-389, 2000

ISBN: 3-8263-3323-3

URL: www.parey.de

Taggart P, Donaldson R, Abed J & Nashat F (1984)

Class III action of β -blocking agents.

Cardiovasc Res, **18**, 683-689

Takahashi H, Ogata H, Kashiwada K, Ohira M & Someya K (1993)

Dosing rate-dependent relationship between propranolol plasma concentration and beta-blockade.

J Pharmacol Exp Ther **265**(2): 681-689, 1993

ISSN: 0022-3565

Takanaka C & Singh BN (1990)

Barium-induced nondriven action potentials as a model of triggered potentials from early afterdepolarizations: Significance of slow channel activity and differing effects of quinidine and amiodarone.

J Am Coll Cardiol, **15**, 213-221

Tilley LP & Weitz J (1977)

Pharmacologic and other forms of medical therapy in feline cardiac disease.

Vet Clin North Am Small Anim Pract **7**(2): 415-428, 1977

ISSN: 0195-5616

Tilley LP (1997)

EKG bei Hund und Katze.

Schlütersche GmbH & Co. KG Verlag und Druckerei, Hannover (D); 483 pp, 1997

ISBN: 3-87706-522-8 URL: www.schluetersche.de

Todt H, Krumpl G, Zojer N, Krejcy K & Raberger G (1993)

Effect of ajmaline on sustained ventricular tachycardia induced by programmed electrical stimulation in conscious dogs after myocardial infarction.

Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol **348**(3): 290-297, 1993

ISSN: 0028-1298

Tuman KJ, McCarthy RJ, Wong CA, Labarge AM, Spiess BD & Ivankovich AD (1990)

Comparative effects of esmolol and verapamil in a model of a supraventricular tachydysrhythmia.

Anesthesiology, **73**, 467-473

Ungemach FR (1994)

Herzwirksame Pharmaka.

In: Grundlagen der Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren

(W Löscher, FR Ungemach & R Kroker, eds), Parey, Berlin (D); pp 122-140, 1994

ISBN: 3-489-56716-1 URL: www.parey.de

Ungemach FR (2003)

Herzwirksame Pharmaka.

In: Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren

(W Löscher, FR Ungemach & R Kroker, eds.), 6. Auflage, Parey Buchverlag,

im Blackwell Verlag GmbH, 10707 Berlin (D) 6: pp 115-137, 2003

ISBN: 3-8263-3450-7 URL: www.parey.de

Vaden SL & Adams HR (1985)

Inotropic, chronotropic and coronary vasodilator potency of forskolin.

Eur J Pharmacol, **118**, 131-137

Vatner S (1974)

Effects of Dobutamin.

J Clin Invest, **53**, 1265-1273

Vaughan Williams EM (1970)

The experimental basis for choice of an antiarrhythmic Drug.

Adv Cardiol, **4**, 275-289

ISSN : 0065-2326

Vaughan Williams EM (1984)

Subgroups of class 1 antiarrhythmic drugs.

Eur Heart J, **5**, 96-98

Vaughan Williams EM (1985)

Cardiac electrophysiological effects of selective adrenoceptor stimulation and their possible roles in arrhythmias.

J Cardiovasc Pharmacol, **7**, 61-64

Vaughan Williams EM (1992)

Classifying antiarrhythmic actions: By facts or speculation.

J Clin Pharmacol, **32**, 964-977

Von Philipsborn G, Gries J, Hofmann HP, Kretzschmar R & Müller CD (1984)

Pharmacological studies on propafenone and its main metabolite

5-hydroxypropafenone.

Arzneimittelforschung **34(11)**: 1489-1497, 1984

ISSN: 0004-4172

Wijffels MC, Dorland R & Allessie MA (1999)

Pharmacologic cardioversion of chronic atrial fibrillation in the goat by class IA, IC, and III drugs: a comparison between hydroquinidine, cibenzoline, flecainide, and d-sotalol.

J Cardiovasc Electrophysiol **10(2)**: 178-193, 1999

ISSN: 1045-3873

Wang J, Feng J & Nattel S (1994)

Class III antiarrhythmic drug action in experimental atrial fibrillation: Differences in reverse use dependence and effectiveness between d-sotalol and the new antiarrhythmic drug ambasilide.

Circulation, **90**, 2032-2040

Weirich J & Wenzel W (2000)

Aktuelle Einteilung antiarrhythmisch wirksamer Substanzen.

Z Kardiol, **89: Suppl 3**, III/62-III/67

Windholz M, Budavari S, Blumetti RF & Otterbein ES (1983)

The Merck Index.

Merck Co., Inc., Rahway.

8 Dankesadressen

Ich danke all jenen, die mir beim Zustandekommen dieser Arbeit geholfen haben.

Ein besonderes Dankeschön richte ich an:

Herrn Prof. Dr. F. R. Althaus für das Überlassen des Themas, die Durchsicht des Manuskriptes und die Übernahme des Referats.

Herrn PD Dr. Tony Glaus für die Durchsicht des Manuskriptes und die Übernahme des Korreferats.

Herrn Dr. D. Ch. Demuth für die Betreuung meiner Arbeit und die Durchsicht des Manuskriptes.

Herrn Dr. C. R. Müntener für die Durchsicht des Manuskriptes.

Meinen Mann Andreas Menzel, meine Eltern Dr. Renate und Hans Werner Bauer, meine Schwiegermutter Ilse Menzel und Dr. Klaus Schuller für ihre Hilfe und Unterstützung.

9 Lebenslauf

9.1 Persönliche Daten

Name: Menzel, geb. Bauer
Vornamen: Sabine Christiane
Geburtsdatum: 23. Juni 1973
Geburtsort: München (D)
Nationalität: deutsch

9.2 Schulischer und beruflicher Werdegang

1979 - 1983	Flurschule München
1983 - 1992	Wilhelmsgymnasium München
1992 - 1998	Studium der Tiermedizin an der Tiermedizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München
1998	Staatsexamen an der Tiermedizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München
1998 - 1999	Wissenschaftliche Tätigkeit am Institut für Tierphysiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München
1999 - 2006	Doktorandin am Institut für Veterinärpharmakologie und –toxikologie der Universität Zürich
1999	Assistentin in der Tierklinik Dr. Baab, Alzey
2000 - 2001	Assistentin in der Kleintierpraxis Dr. Saur, Garmisch-Partenkirchen
2001 - 2002	Assistentin in der Praxis Dr. Gerle, Markt Indersdorf
2003 - 2006	Assistentin in der Tierklinik Dres. Amberger, Horb
seit 2006	Assistentin in der Kleintierpraxis Dr. Biesinger, Tübingen

29. Juli 2006